

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA



**TESIS DOCTORAL**

**Eficacia y seguridad del implante supracoroideo CYPASS en el  
tratamiento del glaucoma**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA**

**PRESENTADA POR**

**Elisa González Pastor**

Directores

Julián García Feijoó  
José María Martínez de la Casa

**Madrid, 2014**



# EFICACIA Y SEGURIDAD DEL IMPLANTE SUPRACOROIDEO CYPASS EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA



Elisa González Pastor

# **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL IMPLANTE SUPRACOROIDEO CYPASS® EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA**

**Elisa González Pastor**

**Tesis Doctoral Universidad  
Complutense de Madrid**



# **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL IMPLANTE SUPRACOROIDEO CYPASS® EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA**

**Elisa González Pastor**

**Tesis Doctoral Universidad  
Complutense de Madrid**

**Directores  
VºBº**

**Julián García Feijó**  
Catedrático  
Oftalmología

**José María Martínez de la Casa**  
Profesor Titular  
Oftalmología

**Hospital Clínico San Carlos Universidad  
Complutense, Madrid**





**Julián García Feijoó**, Catedrático de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

**José María Martínez de la Casa**, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

y

**Carmen Dora Méndez Hernández**, Profesora Asociada de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como tutora

### **CERTIFICAN**

Que la presente memoria de Tesis titulada “Eficacia y seguridad del implante supracoroideo Cypass® en el tratamiento del Glaucoma.” ha sido realizada bajo nuestra dirección por Elisa González Pastor desde el año 2010 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en  
Madrid, a Marzo del 2014

**Julián García Feijoó**  
Catedrático  
Oftalmología

**José María Martínez de la Casa**  
Profesor Titular  
Oftalmología

**Hospital Clínico San Carlos**  
**Universidad Complutense, Madrid**





# AGRADECIMIENTOS

En primer lugar indudablemente a mi familia, a mis padres y a mi hermano, por haberme acompañado en mi formación, por haberme dado su apoyo constante y por su paciencia infinita.

A Omar, mi “otro” hermano mayor, que me trajo de la mano hasta aquí y me enseñó a volar.

A Julián García Feijóo, director de esta Tesis, al que estaré siempre agradecida por haberme dado la oportunidad de formarme bien y desarrollar esta Tesis.

A José María Martínez de la Casa, director de esta Tesis, que en todo momento ha estado disponible para ayudarme en este camino.

A Dori, tutora y maestra, a la que debo horas interminables de dudas, formación, inquietudes y apoyo.

A mis adjuntos, por el tiempo que me han querido dedicar a enseñarme lo bonita de esta profesión y la paciencia que han tenido.

A Pedro, por enseñarme los pasos a seguir y aconsejarme en todo momento.

A Cristina Fernández, miembro del Departamento de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos, por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de este trabajo y su disponibilidad atenta.

A mis compañeros residentes. A mis residentes mayores, por haber estado conmigo desde el principio y su paciencia y apoyo. A mis residentes pequeños, por hacerme ir siempre más allá y haberme escuchado a lo largo de este proyecto. A mis coRs, porque ha sido un privilegio compartir con ellos alegrías, esfuerzos y proyectos hasta llegar aquí.

A Maite, Paula, Teresa y Rubén, por su ayuda tanto en la logística como en la recogida de datos.

A mis amigos, que me han mostrado su continuo ánimo en la consecución de este objetivo.

Y como no, a ti Joaquín.



# LISTA DE ABREVIATURAS

<b>PIO</b>	Presión intraocular
<b>CV</b>	Campo visual
<b>GCAA/GPAA</b>	Glaucoma Crónico/Primario de Angulo Abierto
<b>GCAA</b>	Glaucoma Crónico de Angulo Cerrado
<b>PSX/PEX</b>	Glaucoma Pseudoexfoliativo
<b>PIGM</b>	Glaucoma Pigmentario
<b>INFL</b>	Glaucoma Inflamatorio
<b>HA</b>	Humor Acuoso
<b>EPNP</b>	Esclerectomía Profunda No Perforante
<b>GMS</b>	Gold Micro Shunt
<b>OCT</b>	Tomografía óptica de Coherencia
<b>BMU</b>	Biomicroscopía ultrasónica
<b>MD</b>	Membrana de Descemet
<b>HTIO</b>	Hipertensión ocular
<b>MMC</b>	Mitomicina C
<b>LIO</b>	Lente Intraocular
<b>SLT</b>	Trabeculoplastia Laser Selectiva
<b>FRCV</b>	Factores de Riesgo Cardiovascular
<b>AL</b>	Longitud Axial
<b>AV</b>	Agudeza Visual
<b>MD</b>	Desviación Media
<b>LV</b>	Coeficiente de variación
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>EGS</b>	European Glaucoma Society
<b>PG</b>	Prostaglandinas
<b>MAVC</b>	Mejor Agudeza Visual Corregida
<b>MIGS</b>	Micro Incisional Glaucoma Surgery
	Cirugía de glaucoma mínimamente invasiva



# INDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>12</b>
<b>COMUNICACIONES A CONGRESOS.....</b>	<b>17</b>
<b>JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS .....</b>	<b>19</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>20</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>22</b>
<b>I. GENERALIDADES DEL GLAUCOMA.....</b>	<b>22</b>
A) DEFINICIÓN DE GLAUCOMA .....	22
B) CLASIFICACIÓN GLAUCOMA.....	23
B1. Glaucoma por cierre angular.....	24
B2. Glaucoma de ángulo abierto.....	26
C) EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA .....	30
D) FACTORES DE RIESGO DEL GLAUCOMA .....	31
D1. Factores demográficos .....	32
D2. Factores oculares.....	33
D3. Factores extraoculares.....	35
<b>II. DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO.....</b>	<b>40</b>
A) FORMACIÓN DEL HUMOR ACUOSO .....	41
B) DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO.....	43
B1. Vía convencional.....	44
B2. Vía no convencional .....	47
C) ALTERACIONES EN EL DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO EN EL PACIENTE CON GLAUCOMA.....	49
<b>III. EL ESPACIO SUPRACOROIDEO .....</b>	<b>50</b>
A) ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE LA SUPRACOROIDES.....	50
B) PROCESO DE CICATRIZACIÓN DEL ESPACIO SUPRACOROIDEO ....	51
<b>IV. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL GLAUCOMA .....</b>	<b>53</b>
A) CIRUGÍA CONVENCIONAL DEL GLAUCOMA .....	53
A1. Trabeculectomía.....	53
A2. Esclerectomía Profunda No Perforante (E.P.N.P) .....	56

A3. Dispositivos de drenaje.....	56
<b>B) ALTERNATIVAS EN CIRUGÍA AB-EXTERNO.....</b>	<b>58</b>
B1. Canaloplastia.....	58
B2. Gold Micro Shunt (GMS).....	61
B3. Implante intracanalicular Eyepass®.....	63
<b>C) ALTERNATIVAS QUIRÚRGICAS AB INTERNO.....</b>	<b>64</b>
C1. Trabectome.....	64
C2. Micro-implante trabecular iStent.....	65
C3. Hydrus®.....	69
C4. iStent Supra.....	69
C5. Cypass.....	70
<b>V. EFECTO DE LA CIRUGÍA DE CATARATA SOBRE LA PIO.....</b>	<b>71</b>
A) Descensos de la PIO tras cirugía de cataratas en pacientes no glaucomatosos.....	72
B) Descensos de la PIO tras cirugía de cataratas en pacientes con glaucoma.....	72
<b>C) GLAUCOMA, CATARATA Y ENDOTELIO CORNEAL.....</b>	<b>75</b>
A) EL ENDOTELIO CORNEAL.....	75
B) ENDOTELIO CORNEAL Y CIRUGÍA DE CATARATAS.....	81
C) ENDOTELIO CORNEAL Y GLAUCOMA.....	83
<b>IV. BIOMICROSCOPIA ULTRASÓNICA.....</b>	<b>86</b>
A) DESARROLLO DE LA BIOMICROSCOPIA ULTRASÓNICA Y SUS BASES FÍSICAS.....	86
B) EXPLORACIÓN BIOULTRASÓNICA.....	88
C) ESTUDIO DE LAS ESTRUCTURAS ANGULARES POR BMU.....	89
D) LIMITACIONES DE LA TÉCNICA.....	92
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>93</b>
<b>SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>94</b>
<b>I. MÉTODOS.....</b>	<b>94</b>
I.1. Diseño del estudio.....	94
I.2. Selección de la muestra.....	95
I.3 Calendario de visitas.....	98
I.4. Historia clínica y exploración oftalmológica.....	99
I.5 Subestudio con Biomicroscopía Ultrasónica.....	103
Criterios de selección.....	103
Seguimiento.....	104
<b>II. MATERIAL.....</b>	<b>105</b>

1. Dispositivo supracoroideo Cypass .....	105
2. El dispositivo de inserción del implante CyPass .....	106
<b>III. TÉCNICA QUIRÚRGICA</b> .....	107
Complicaciones y efectos adversos .....	110
<b>IV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	112
<b>RESULTADOS</b> .....	113
I. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO ....	113
<i>Grupo I: Cirugía combinada</i> .....	113
<i>Grupo II: cirugía aislada</i> .....	114
II. CIRUGÍA .....	116
III. RESULTADOS TENSIONALES Y TRATAMIENTO HIPOTENSOR .....	120
<i>Grupo I: Cirugía combinada</i> .....	120
<i>Grupo II: cirugía aislada</i> .....	127
<i>Comparación de grupos</i> .....	133
IV. TASA DE ÉXITO .....	135
<i>Grupo I: Cirugía combinada</i> .....	135
<i>Grupo II: cirugía aislada</i> .....	139
<i>Comparación de grupos</i> .....	143
V. AGUDEZA VISUAL .....	144
<i>Grupo I: Cirugía combinada</i> .....	144
<i>Grupo II: cirugía aislada</i> .....	145
<i>Comparación de grupos</i> .....	146
VI. ESTUDIO DEL RECuento ENDOTELIAL .....	147
VII. FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO DE LA CIRUGÍA .....	149
VIII. ESTUDIO DEL POR BIOMICROSCOPIA ULTRASÓNICA .....	156
Descriptivo de la población .....	156
PIO y medicación antiglaucomatosa .....	157
Estudios BMU .....	159
<b>DISCUSIÓN</b> .....	163
I. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	163
Características de la población de estudio .....	163
La cirugía .....	165
Resultados tensionales y tratamiento hipotensor .....	167
Complicaciones .....	171

Tasa de éxito .....	172
Parámetros de seguridad: agudeza visual y recuento endotelial .....	175
Factores predictores de éxito de la cirugía.....	178
Observaciones de la biomicroscopía ultrasónica .....	181
II. COMPARACIÓN CON OTROS TIPOS DE CIRUGÍAS MINIMAMENTE INVASIVAS .....	184
Canaloplastia.....	185
Gold Micro Shunt® .....	188
Eyepass .....	189
Trabectome .....	191
IStent... ..	193
Hydrus.....	196
III. RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CYPASS .....	198
IV. LIMITACIONES DEL PRESENTE ESTUDIO .....	200
V. REPERCUSIÓN DE ESTOS RESULTADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA .....	201
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>209</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>211</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>222</b>





# RESUMEN

## ❖ INTRODUCCIÓN

El Glaucoma se define como una neuropatía óptica en la que existe una excavación paulatina de la cabeza del nervio óptico y adelgazamiento del rodete neuroretiniano. Constituye la quinta patología ocular más prevalente y es causa del 12,5% de los pacientes con ceguera legal en España. La prevalencia aumenta con la edad.

Son muchos los factores que se han relacionado con el riesgo para desarrollar glaucoma como son factores demográficos (edad, raza, sexo...), factores oculares (presión intraocular, espesor central de la córnea...) o factores extraoculares (diabetes mellitus, hipertensión arterial, genética...). De todos estos factores la mayoría no se pueden modificar o son difíciles de controlar. La presión intraocular (PIO) se sigue considerando a día de hoy el principal factor de riesgo sobre el que se puede actuar.

El objetivo del manejo del glaucoma es preservar la función visual proporcionando un descenso mantenido y estable de la PIO, mediante tratamientos que aseguren el cumplimiento del paciente y tengan un buen perfil de seguridad. Ninguna opción disponible actualmente reúne todas estas características. El tratamiento farmacológico tiene problemas relacionados con el cumplimiento del régimen terapéutico, ausencia de respuesta en algunos pacientes, dificultades en la instilación de las gotas, existencia de efectos secundarios locales y sistémicos, etc. Además, algunos tratamientos disminuyen su eficacia hipotensora con el paso del tiempo, mientras que el uso prolongado de tratamientos con conservantes se asocia a problemas en la superficie ocular. El tratamiento láser, por lo general seguro, suele producir molestias e inflamación, la reducción de la PIO es de alrededor el 20-30% y su efecto hipotensor es limitado en el tiempo. La cirugía incisional, por lo general el procedimiento más eficaz para reducir la PIO, asocia con relativa frecuencia complicaciones, la mayoría derivadas de la ampolla de filtración conjuntival, en algunos casos graves, como hipotonía, blebitis, endoftalmitis, etc. Debido a su carácter invasivo y a la existencia de tales complicaciones, la cirugía filtrante del glaucoma no suele emplearse en fases precoces de la enfermedad.

En los últimos años, al igual que en otras patologías oftalmológicas, se hace especial hincapié en la búsqueda de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, más fisiológicas, que permitan obtener buenos resultados sin el riesgo de graves complicaciones asociadas y sin dejar de ser una técnica quirúrgica sencilla y fácilmente reproducible.

Dentro de estas nuevas alternativas, se encuentran las técnicas mínimamente invasivas que pretenden restaurar la vía fisiológica de drenaje del humor acuoso.

El dispositivo Cypass® (Transcend Medical, Menlo Park, California) forma parte de estas cirugías, con la característica de potenciar la vía no convencional de drenaje de humor acuoso o vía uveoescleral.

Se valora la **eficacia** de esta cirugía en cuanto a la reducción significativa de la presión intraocular y el número de colirios antiglaucomatosos utilizados a medio plazo. La **seguridad** se valora como la ausencia de complicaciones graves asociadas al implante y la no disminución significativa de la agudeza visual.

La biomicroscopía ultrasónica (BMU) es una técnica que permite visualizar bien las estructuras del segmento anterior y por tanto va a ser útil para localizar y observar el comportamiento del implante supracoroideo Cypass después de la cirugía.

La hipótesis de la presente tesis es plantear que el implante del dispositivo de drenaje supracoroideo CyPass es una técnica eficaz y segura para el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto y presiones intraoculares no controladas con tratamiento tópico.

## ❖ OBJETIVOS

### Objetivos principales:

1. Determinar los cambios en la PIO tras el implante supracoroideo combinado con cirugía de cataratas a medio plazo.
2. Evaluar los requerimientos de medicación hipotensora tras cirugía de implante supracoroideo combinado con cirugía de cataratas a medio plazo.

3. Analizar los cambios en la PIO tras el implante supracoroideo aislado a medio plazo.
4. Estudiar los requerimientos de medicación hipotensora tras cirugía de implante supracoroideo aislado a medio plazo.
5. Establecer las posibles complicaciones peri y postquirúrgicas asociadas al implante.
6. Identificar posibles factores predictores de éxito de la cirugía del implante

### **Objetivos secundarios:**

7. Controlar la seguridad del dispositivo sobre el endotelio corneal.
8. Valorar la biomicroscopía ultrasónica como método de visualización de líquido en el espacio supracoroideo y peri dispositivo tras el implante del Cypass.
9. Situar el implante Cypass en el algoritmo terapéutico del glaucoma.

## **❖ MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio prospectivo, consecutivo, no aleatorizado, no enmascarado, unicéntrico de evaluación clínica para evaluar la seguridad y efectividad en disminución del PIO del dispositivo supracoroideo Cypass® en pacientes con glaucoma de ángulo abierto.

Tras realizar la historia clínica y una exploración oftalmológica completa, se dividieron los pacientes en dos grupos según el tipo de cirugía al que se iban a someter:

- Grupo I: se incluyeron 22 pacientes con implante de Cypass y cirugía de catarata más implante de lente intraocular en el mismo acto quirúrgico
- Grupo II: se incluyeron 25 pacientes con cristalino transparente o pseudofáquicos para realizar un implante de Cypass aislado

Se estudió la efectividad y seguridad del dispositivo Cypass asociado o no a la cirugía de catarata. Las variables estudiadas en cuanto a eficacia fueron el efecto sobre la PIO y número de fármacos hipotensores empleados por los pacientes. Se analizaron las tasas

de éxito absoluto y relativo de ambos grupos. Se definió éxito absoluto como PIO igual o menor a 18 mmHg sin necesidad de tratamiento y éxito relativo como PIO igual o menor a 18 mmHg con al menos un fármaco antiglaucomatoso.

La seguridad fue analizada en función de agudeza visual, recuento endotelial y presencia de complicaciones asociadas al procedimiento.

Por último se realizó un subestudio con biomicroscopía ultrasónica prospectivo, observacional para valorar el dispositivo Cypass y su comportamiento en el espacio supracoroideo en relación con la PIO y medicación utilizada por los pacientes.

## ❖ RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los dos grupos en términos de eficacia (disminución de PIO y de requerimiento de tratamiento hipotensor) se exponen en las siguientes tablas:

		N	Descenso medio de PIO (mmHg)	Descenso medio de PIO (%)	Descenso medio de colirios	Pacientes libres de tratamiento
<b>Grupo I</b>	12 meses	20	3,33±5,75	16,8%	1,57±0,81	73,68%
	24 meses	19	2,47±3,64	16,1%	1,53±0,22	63,16%
<b>Grupo II</b>	12 meses	19	5,40±5,51	23,11%	1,70±1,13	21,05%
	24 meses	15	6,29±4,67	26,93%	0,93±1,44	13,33%

		N	Éxito absoluto	Éxito relativo
<b>Grupo I</b>	12 meses	20	62%	90%
	24 meses	19	55%	80%
<b>Grupo II</b>	12 meses	19	16%	68%
	24 meses	15	9%	60%

En cuanto a seguridad del procedimiento no aconteció ninguna complicación con repercusión visual en ninguno de los pacientes, y el descenso en el recuento endotelial no fue significativo. La mayor complicación asociada a este procedimiento ha sido la presencia de picos hipertensivos en el postoperatorio temprano (<3 meses).

Los principales factores relacionados con el fracaso de esta técnica es la presencia de una PIO prequirúrgica muy alta, mayor número de fármacos en el preoperatorio, o haber recibido laserterapia. Sin embargo, el principal factor de fracaso fue la presencia de cirugía de glaucoma previa, en probable relación con procesos de cicatrización del espacio supracoroideo.

La BMU permite visualizar el buen funcionamiento del dispositivo con presencia de líquido en el espacio supracoroideo y se observa cómo la cantidad disminuye con el tiempo así como la eficacia del dispositivo.

## ❖ CONCLUSIONES

1. El empleo del dispositivo supracoroideo Cypass asociado a cirugía de catarata es una técnica eficaz en el descenso de PIO y segura a medio plazo en el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto y catarata en estadio quirúrgico.
2. La asociación del implante Cypass a la facoemulsificación permite disminuir de manera significativa el requerimiento de medicación hipotensora.
3. Se ha observado una pérdida de eficacia del procedimiento a lo largo del tiempo, con descenso porcentual de la PIO menor tras 24 meses de seguimiento.
4. El implante del dispositivo supracoroideo aislado consigue una reducción importante del número de fármacos empleados por los pacientes a medio plazo.
5. La principal complicación asociada a esta cirugía es la presencia de picos hipertensivos, impredecibles, aunque de buen control con medicación tópica, que suceden en los 3 primeros meses post cirugía y pueden condicionar el éxito de este procedimiento.
6. En cuanto a los factores predictores de éxito, destacan la PIO preoperatoria y los antecedentes oftalmológicos. La presencia de una cirugía previa de glaucoma o incluso de laserterapia y una PIO basal elevada disminuyen las posibilidades de éxito.



7. El descenso en celularidad endotelial tras una implantación adecuada del dispositivo Cypass, asociado o no a la facoemulsificación, no es significativo.
8. La Biomicroscopía ultrasónica es una buena técnica para visualizar el espacio supracoroideo, la colocación del implante y la presencia o no de líquido.
9. El implante del dispositivo Cypass es una técnica quirúrgica eficaz, segura y de recuperación rápida para el paciente con glaucoma que le permite mantener valores de presión intraocular más bajos y disminuir el requerimiento de medicación hipotensora.

# ABSTRACT

## ❖ INTRODUCTION

Glaucoma is defined as an optic neuropathy in which there is a gradual excavation of the optic nerve head and a thinning of the neuroretinal rim. It is the fifth most prevalent eye disease and causes 12.5 % of legal blindness in Spain. The prevalence increases with age.

Many factors have been associated with the risk of developing glaucoma, such as demographic factors (age, race, gender ...), ocular factors (intraocular pressure , central corneal thickness ... ) or extraocular factors (diabetes mellitus , hypertension, genetics...) . Most of all these factors cannot be changed or are difficult to control. Today intraocular pressure (IOP) is still considered ~~today~~ the main risk factor on which acting is possible.

The goal of glaucoma management is to preserve visual function providing a sustained and stable decrease in IOP with treatments that ensure patient compliance and have a good safety profile. There is no option currently available with all these characteristics. Drug treatment has problems regarding compliance with medical regimen, lack of response in some patients, difficulties on drops instillation, existence of local and systemic side effects, etc. Moreover, treatments decrease their hypotensive efficacy over time, while a long-time treatment with preservatives is associated with problems on the ocular surface. Laser treatment usually safe, often causes discomfort and inflammation, reduction of IOP is around 20-30% and its hypotensive effect is limited in time. The incisional surgery, usually the most effective procedure in reducing IOP, associates, with relative frequency , important complications, most of them derived from conjunctival filtration bleb, such as hypotonia, blebitis , endophthalmitis , etc . Because of its invasive nature and the existence of such complications, glaucoma filtering surgery is rarely used in early stages of the disease.

Actually, as in other eye diseases, there is emphasis on finding more physiological , minimally invasive surgical techniques to get good results without the risk of serious complications associated, being still a safe and easily reproducible surgical technique.

Within these new alternatives, minimally invasive techniques seek to restore the physiological pathway of aqueous humor drainage.

The Cypass ® device (Transcend Medical, Menlo Park, California ) is part of these surgeries , with the characteristic of enhancing the unconventional route of aqueous humor drainage or uveoscleral pathway .

The effectiveness of this surgery is valued as a significant reduction in intraocular pressure and the number of glaucoma medications used in the medium term. Safety was assessed as the absence of serious complications associated with the implant and no significant decrease in visual acuity.

Ultrasound biomicroscopy (UBM) is a technique to visualize fine structures of the anterior segment and therefore will be useful to locate and observe the behavior of Cypass suprachoroidal implant after surgery.

The hypothesis of this work is to suggest that the implantation of CyPass suprachoroidal drainage device is an effective and safe option for the treatment of patients with open-angle glaucoma and intraocular pressure not controlled with topical treatment.

## **❖ OBJECTIVES**

Main objectives:

1. To determine the changes in IOP after combined suprachoroidal implant and cataract surgery in the medium term.
2. To evaluate the requirements of antihypertensive medication after suprachoroidal implant surgery combined with cataract surgery in the medium term.
3. To analyze the changes in IOP after only suprachoroidal implant at medium term.
4. To study the requirements of antihypertensive medication after suprachoroidal implant surgery at medium term.

5. To establish the possible peri and postoperative complications associated with the implant.
6. To identify the possible predictors of success of the implant surgery

Secondary objectives:

7. To check the safety of the device on corneal endothelium.
8. To rate ultrasound biomicroscopy (UBM) as a method of visualization of fluid in the suprachoroidal space and peri device after Cypass implant.
9. To place the Cypass implant in the glaucoma algorithm of treatment.

## ❖ MATERIAL AND METHODS

A prospective, consecutive, not randomized, open-label, single-center clinical study to evaluate the safety and effectiveness of suprachoroidal Cypass® device in patients with open-angle glaucoma and IOP not controlled with topical treatment.

After performing a complete medical history and eye examination, the patients were divided into two groups according to the type of surgery performed:

- Group I: 22 patients were included to Cypass implant and cataract surgery in the same surgical procedure
- Group II: 25 patients with clear lens or pseudophakic were included for implant of Cypass device.

The effectiveness and safety of Cypass device associated or not with cataract surgery was studied. The variables studied were the efficacy defined as the effect on decrease IOP and number of antihypertensive drugs used by patients. Rates of absolute and relative success of the two groups were analyzed. Absolute success was defined as IOP  $\leq 18$  mmHg without treatment and relative success was defined as IOP  $\leq 18$  mmHg with at least one topical drug.

Safety was analyzed in terms of visual acuity, endothelial cell count and presence of complications associated with the procedure.

Finally, a prospective, observational substudy was performed with ultrasound biomicroscopy to assess Cypass device and its behavior in the suprachoroidal space in relation to IOP and medication used by patients.

## ❖ RESULTS

The results obtained in the two groups in terms of efficiency (reduction of IOP and requirement for antihypertensive therapy) are presented in the following tables:

		N	Mean decrease in IOP (mmHg)	Mean decrease in IOP(%)	Mean decrease in drugs	Patients free from treatment
<b>Group I</b>	12 months	20	3,33±5,75	16,8%	1,57±0,81	73,68%
	24 months	19	2,47±3,64	16,1%	1,53±0,22	63,16%
<b>Group II</b>	12 months	19	5,40±5,51	23,11%	1,70±1,13	21,05%
	24 months	15	6,29±4,67	26,93%	0,93±1,44	13,33%

		N	Absolute success	Relative success
<b>Group I</b>	12 months	20	62%	90%
	24 months	19	55%	80%
<b>Group II</b>	12 months	19	16%	68%
	24 months	15	9%	60%

Regarding the safety of the procedure, no complications on visual impact occurred in any of the patients, and the decrease in the endothelial cell count was not significant. The major complication associated with this procedure has been the presence of hypertensive peaks in the early postoperative period (<3 months).

The main factors related to the failure of this technique are the presence of a very high preoperative IOP, a great number of drugs before surgery or have received laser therapy. However, the main factor of failure was the presence of previous glaucoma surgery, probably related to the healing process in the suprachoroidal space .



The UBM was useful to visualize the correct function of the Cypass and the presence of fluid in the suprachoroidal space after the device implant and showed how the amount of fluid and effectiveness decrease over time.

## ❖ CONCLUSIONS

1. The use of suprachoroidal Cypass device associated with cataract surgery is an effective and safe technique for lowering IOP at medium-term for patients with open-angle glaucoma not controlled with topical treatment and cataract in a surgical stage.
2. The association of the implant of the Cypass to the phacoemulsification allows to significantly reducing the requirement of antihypertensive medication.
3. It is observed a loss of efficacy of the procedure over time, with the lower IOP decrease after 24 months follow up.
4. The implant of the suprachoroidal device in isolated surgery achieves a significant reduction in the number of drugs used by patients in the medium term.
5. The main complication associated with this surgery is the presence of unpredictable hypertensive peaks that can be well controlled with topical medication, which happen in the first 3 months post surgery and can determine the success of this procedure.
6. Regarding the predictors of success, the most important include preoperative IOP and the ophthalmic history. The presence of a previous glaucoma surgery or laser therapy and an elevated baseline IOP has less chance of success.
7. The decrease in endothelial cell count after a proper implant of Cypass device associated or not with phacoemulsification, is not significant.
8. UBM is a suitable technique to visualize the suprachoroidal space, the correct placement of the implant and the presence or absence of liquid.
9. Cypass device implantation is an effective, safe and rapid recovery procedure for the patient with glaucoma that allows reaching lower intraocular pressure values and decreasing the requirement of antihypertensive medication.

## COMUNICACIONES A CONGRESOS

**González Pastor E**, Martínez de la Casa JM, Sanz Francés F, Méndez Hernández C, Santos Bueso E, García Feijóo J. Eficacia y seguridad del dispositivo Cypass en pacientes con glaucoma a 6 meses. VII Congreso Nacional de la **Sociedad Española de Glaucoma**. Alicante. Marzo 2012. Carácter: Nacional

García-Feijóo J, **González-Pastor E**, Martinez-de-la-casa JM, Méndez-Hernández C, Saenz-Francés F, Rayward O, Santos Bueso E, Fernández-Vidal A, García Sánchez J. Ultrasound biomicroscopy findings after suprachoroidal Cypass implant for glaucoma. Association for Research in Vision and Ophthalmology (**ARVO**) Annual meeting. Fort Lauderdale, Florida (USA). Mayo 2012. Carácter: Internacional.

**González-Pastor E**, Martinez de la Casa JM, García-Feijóo J. Eficacia y seguridad del implante supracoroideo Cypass a corto plazo. 88 Congreso de la **Sociedad Española de Oftalmología**. Barcelona. Septiembre 2012. Carácter: Nacional.

**González Pastor E**, Martínez de la Casa JM, García Feijóo J. Eficacia y seguridad del dispositivo Cypass en pacientes con glaucoma a medio plazo. VIII Congreso Nacional de la **Sociedad Española de Glaucoma**. Córdoba. Marzo 2013. Carácter: Nacional

**González-Pastor E**, Bermúdez Vallecilla, Martinez-de-la-casa JM, Méndez-Hernández C, Morales Fernandez L, García-Feijóo J. Ultrasound biomicroscopy findings after suprachoroidal Cypass implant for glaucoma. Association for Research in Vision and Ophthalmology (**ARVO**) Annual meeting. Seattle (USA). Mayo 2013. Carácter: Internacional.



## JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El Glaucoma es la 5ª enfermedad ocular más **frecuente** y causa del 12,5% de las cegueras en España. Afecta en torno al 2% de la población española, lo que supone casi un millón de pacientes en nuestro país.

Dentro del árbol terapéutico del que se dispone para el tratamiento del glaucoma, no existe ninguna opción perfecta. El tratamiento farmacológico tiene problemas relacionados con el cumplimiento del régimen terapéutico, ausencia de respuesta en algunos pacientes, dificultades en la instilación de las gotas, existencia de efectos secundarios locales y sistémicos, gran gasto sanitario dada la naturaleza crónica de esta enfermedad, etc. Además, algunos tratamientos disminuyen su eficacia hipotensora con el paso del tiempo, mientras que el uso prolongado de tratamientos con conservantes se asocia a problemas en la superficie ocular.

El tratamiento láser, por lo general seguro, suele producir molestias e inflamación, la reducción de la PIO es de alrededor el 20-30%, su efecto hipotensor es limitado en el tiempo y sólo está indicado en algunos tipos de glaucoma.

La cirugía filtrante, utilizado como el procedimiento más eficaz para reducir la PIO, asocia con relativa frecuencia complicaciones, la mayoría derivadas de la ampolla de filtración conjuntival, en algunos casos graves, como hipotonía, blebitis, endoftalmitis, etc.

En los últimos años, al igual que en otras patologías oftalmológicas, se hace especial hincapié en la búsqueda de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, más fisiológicas, que permitan obtener buenos resultados sin el riesgo de graves complicaciones asociadas y sin dejar de ser una técnica quirúrgica sencilla y fácilmente reproducible.

En este contexto, el dispositivo **CyPass** (Transcend Medical®), que comunica la cámara anterior con el espacio supracoroideo, se presenta como una alternativa en la cirugía del glaucoma y cuyos resultados puedan garantizar un buen control de la PIO una vez implantado. Su implante es sencillo, produce una mínima reacción inflamatoria en el ojo, y se puede implantar aislado o en el mismo acto quirúrgico que la cirugía de la catarata.

Se valora la eficacia de esta cirugía en cuanto a la reducción significativa de la presión intraocular y el número de colirios antiglaucomatosos utilizados a medio plazo. La seguridad se valora como la ausencia de complicaciones graves asociadas al implante y la no disminución significativa de la agudeza visual.

## **HIPÓTESIS**

La hipótesis de la presente tesis es plantear que el implante del dispositivo de drenaje supracoroideo CyPass es una técnica eficaz y segura para el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto y presiones intraoculares no controladas con tratamiento tópico.



# INTRODUCCIÓN

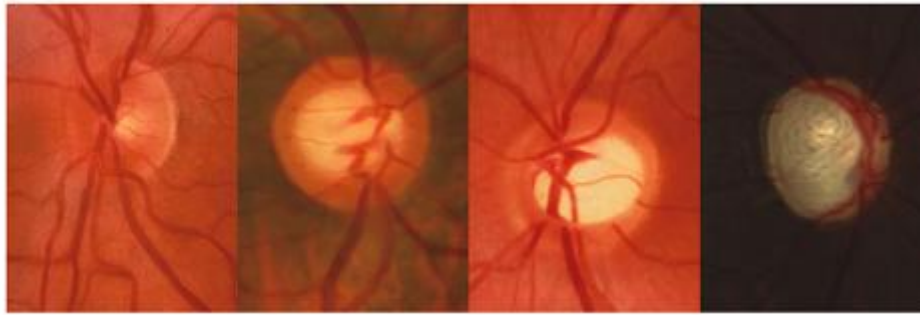
## I. GENERALIDADES DEL GLAUCOMA

### A) DEFINICIÓN DE GLAUCOMA

El concepto y las definiciones de glaucoma han evolucionado en los últimos 100 años<sup>1</sup>, y siguen siendo imprecisas. El término glaucoma originalmente significó nublado en griego; y probablemente se refería a una catarata madura o a un edema corneal resultado de una elevación de la presión intraocular (PIO) crónica. Hoy en día el término glaucoma no se refiere a una entidad clínica concreta sino que este concepto agrupa un conjunto de enfermedades crónicas y progresivas con una diferente presentación clínica, etiopatogenia y tratamiento.

Su característica común es ser neuropatías ópticas caracterizadas por la excavación paulatina de la cabeza del nervio óptico y el adelgazamiento del rodete neuroretiniano (RNR). A nivel histológico, la excavación glaucomatosa precoz de la papila consiste en una pérdida de axones, vasos sanguíneos y células gliales. La pérdida de tejido parece iniciarse a nivel de la lámina cribosa y se asocia a compactación y fusión de las placas laminares. Es más acusada en los polos superior e inferior de la papila. Cuando esta pérdida es significativa, los pacientes desarrollan una disminución en su campo visual (CV) relacionada con la alteración del nervio óptico. La pérdida de fibras nerviosas confiere a la papila una configuración glaucomatosa típica (Figura 1) y en la retina se produce una disminución en la visibilidad de la capa de fibras nerviosas (CFN)<sup>2</sup>.

Los cambios estructurales pueden preceder a la pérdida funcional detectable. Actualmente se considera que alteraciones documentadas de la capa de fibras nerviosas o de la papila pueden considerarse como diagnósticas de glaucoma aún en presencia de un campo visual convencional normal.



**Figura 1:** Evolución de una papila glaucomatosa en distintos estadios de la enfermedad.

## **B) CLASIFICACIÓN GLAUCOMA**

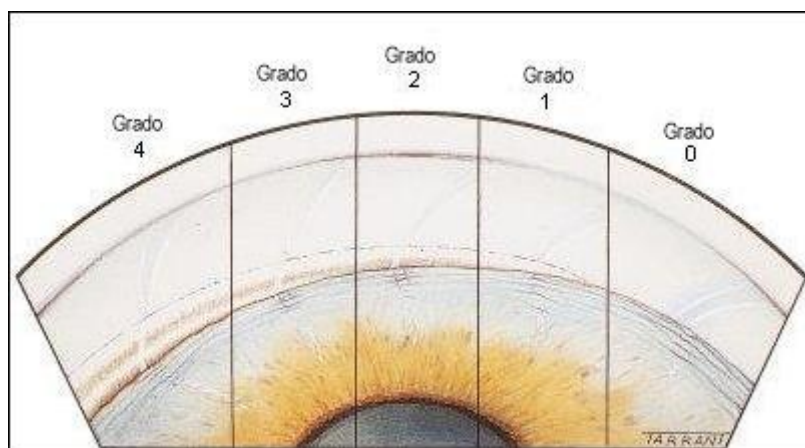
Clásicamente los glaucomas se han clasificado como primarios o secundarios atendiendo a la presencia o no de patología ocular o sistémica. En los glaucomas primarios no encontramos patologías oculares o sistémicas asociadas a la aparición del glaucoma, en cambio los glaucomas secundarios se producen a consecuencia de otras enfermedades o situaciones que llevan a la obstrucción de los sistemas de drenaje del humor acuoso o a la hipersecreción de humor acuoso, con la consecuente elevación de la PIO.

Con todo, en los últimos años han aparecido nuevos conceptos que han completado la clasificación del glaucoma, y que hacen referencia a la anatomía angular, aspectos bioquímicos y genéticos, así como al grado de alteración del campo visual y del nervio óptico. Además, es importante determinar el comportamiento de la PIO en el paciente, atendiendo no sólo a su medida, sino también a las fluctuaciones diarias.

Otro concepto muy manejado en la clasificación del glaucoma es el estado del ángulo camerular. Así, se dividen los glaucomas en glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado (Figura 2), clasificación que tiene especial importancia desde el punto de vista del manejo terapéutico. De este modo la clasificación más empleada hasta hace pocos años divide los glaucomas en glaucomas de ángulo abierto o cerrado, determinando en cada uno de ellos si es primario o secundario. Los glaucomas primarios son típicamente bilaterales y probablemente tienen una base genética. Por el contrario, en los glaucomas secundarios existe algún factor ocular o sistémico predisponente. Pueden ser unilaterales o bilaterales y algunos pueden tener una base



genética y otros sin embargo son adquiridos. El concepto de glaucoma de la infancia ocupa un espacio propio, por sus particularidades



**Figura 2:** Clasificación de Shaffer para evaluar la apertura del ángulo. *Grado 4: visualización del cuerpo ciliar; Grado 3: visualización del espolón escleral; Grado 2: visualización del trabeculum; Grado 1: visualización de la línea de Swalbe. Grado 0: cerrado o sinequiado.*

## B1.GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR.

### *a) Glaucoma por cierre angular primario.*

En este tipo de glaucoma existe un contacto irido-trabecular que obstruye el drenaje de humor acuoso haciendo aumentar la PIO. Este tipo de glaucoma puede ser subdividido a su vez en agudo, subagudo y crónico.

Dentro de los mecanismos que producen el glaucoma primario por cierre angular, el más común de todos es el bloqueo pupilar. En el bloqueo pupilar, el paso de humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior a través de la pupila se ve dificultado, dando lugar a que la presión de la cámara posterior sea mayor que la presión en la cámara anterior. Como resultado, el iris periférico, se abomba hacia adelante y entra en contacto con la malla trabecular. Esta obstrucción circular de la malla trabecular da lugar a un aumento de la PIO.

El aumento de la resistencia al paso a través de la pupila del humor acuoso está causado por la oposición de la superficie posterior del iris a la superficie anterior del cristalino. Este mecanismo de bloqueo pupilar pueden precipitarse por la dilatación de la pupila o en situaciones en las que los músculos esfínter y dilatador de la pupila actúen juntos.

*b) Glaucoma por cierre angular secundario.*

- Glaucomas por cierre angular secundario con bloqueo pupilar.

El bloqueo pupilar empuja hacia adelante el iris hasta ocluir el ángulo. Existen diferentes etiologías que pueden causar este tipo de glaucoma:

- Engrosamiento del cristalino (Catarata, catarata traumática).
- Luxación anterior del cristalino (trauma, laxitud zonular, Síndrome de Marfan,...).
- Sinequias posteriores, seclusión u oclusión de la pupila.
- Protrusión de la superficie vítrea o de aceite de silicona intravítrea en afaquia.
- Microesferofaquia.
- Bloqueo pupilar inducido por fármacos mióticos (cristalino se desplaza hacia adelante).
- Bloqueo pupilar inducido por lente intraocular (lente de Cámara anterior o de Cámara posterior dislocada hacia adelante).

- Glaucoma por cierre angular secundario con mecanismo de "tracción" anterior, sin bloqueo pupilar.

La malla trabecular se obstruye por tejido iridiano o por una membrana. Este iris y/o membrana son traccionados progresivamente hacia adelante hasta ocluir el ángulo.

Existen diferentes etiologías que pueden causar este tipo de glaucoma:

- Glaucoma neovascular donde se produce una membrana inflamatoria fibrovascular iridotrabecular.
- Síndrome iridocorneoendotelial (ICE)
- Goniosinequias.
- Crecimiento epitelial y fibroso tras cirugía de segmento anterior o trauma penetrante.
- Membrana inflamatoria.
- Tras trabeculoplastia láser Argón (ALT)
- Aniridia.
- Distrofia polimorfa posterior.

- Glaucoma por cierre angular secundario con mecanismo de "empuje" posterior, sin bloqueo pupilar.

Existen diferentes tipos de glaucoma que comparten esta entidad clínica:

- Glaucoma por dirección de humor acuoso inadecuada (bloqueo ciliar o maligno).
- Quistes de iris y cuerpo ciliar
- Tumores intraoculares (melanoma, retinoblastoma)
- Rotación anterior del cuerpo ciliar (tras cerclaje escleral, tras panfotocoagulación, por obstrucción de la vena central de la retina)
- Contracción del tejido retrolenticular (Retinopatía del prematuridad, Síndrome de vítreo primario hiperplásico)
- Aceites de silicona o gas implantados en la cámara vítrea.
- Desprendimiento coroideo.
- Alteraciones cristalínianas ( glaucoma facomórfico, ectopia lentis)

- Anomalías del desarrollo del ángulo

- Desarrollo incompleto del canal de Schlemm-malla trabecular (G.congénito-infantil, Sdme. Axenfeld-Rieger, anomalía de Peters)
- Adherencias iridocorneales (Axenfeld-Rieger, aniridia)

## B2. GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO.

- ***Glaucoma primario de ángulo abierto.***

Clásicamente los glaucomas primarios no están asociados con enfermedades oculares o sistémicas que aumenten la resistencia de la salida de un humor acuoso, al contrario que los glaucomas secundarios.

La elevación de la PIO está causada habitualmente por una resistencia de la salida del humor acuoso. El cambio en la conformación del nervio óptico y campo visual están determinados por el nivel de resistencia al daño que presentan los axones del nervio óptico. En la mayoría de los casos de GPAA, los cambios progresivos en el campo visual y del nervio óptico están relacionados con una PIO elevada, en algunos casos incluso presiones intraoculares que se consideran dentro de la "normalidad" son demasiado altas para un funcionamiento adecuado de los axones del nervio óptico.

Aunque no hay una PIO segura que garantice la falta de progresión de GPAA<sup>30</sup>, el control de la PIO ha demostrado que puede detener o aminorar la progresión del GPAA<sup>31-33</sup>.

Existen diferentes tipos de GPAA:

- Glaucoma juvenil primario.

Inicio entre los 10 y 35 años.

- Glaucoma primario de ángulo abierto con PIO elevada.

Inicio a partir de los 35 años de edad con una PIO mayor de 21 mmHg sin tratamiento.

- Glaucoma primario de ángulo abierto con PIO normal.

Inicio a partir de los 35 años con PIO máxima menor de 22 mmHg sin tratamiento.

- Hipertensión ocular.

Esta entidad clínica no es ningún tipo de glaucoma, ya que no presenta alteraciones morfológicas de la papila del nervio óptico ni alteraciones funcionales en el campo visual. Presenta una PIO entre 21 y 30 mmHg sin tratamiento. La englobamos en esta clasificación por su predisposición a presentarse con el paso del tiempo como un GPAA.

- ***Glaucomas secundarios de ángulo abierto.***

En este tipo de glaucomas la PIO elevada causada por enfermedades oftalmológicas o extraoculares, fármacos o tratamientos, provoca una neuropatía óptica glaucomatosa con pérdida progresiva típica de axones de la CFN. En los glaucomas secundarios de ángulo abierto el ángulo de la cámara anterior debe estar abierto en más de 270°.

Hablar de glaucomas primarios o secundarios deja en evidencia la falta de conocimiento sobre los mecanismos implicados en el desarrollo de los glaucomas primarios, que quedan encuadrados bajo ese epígrafe cuando no se puede determinar anomalía anatómica alguna que conduce a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso y a

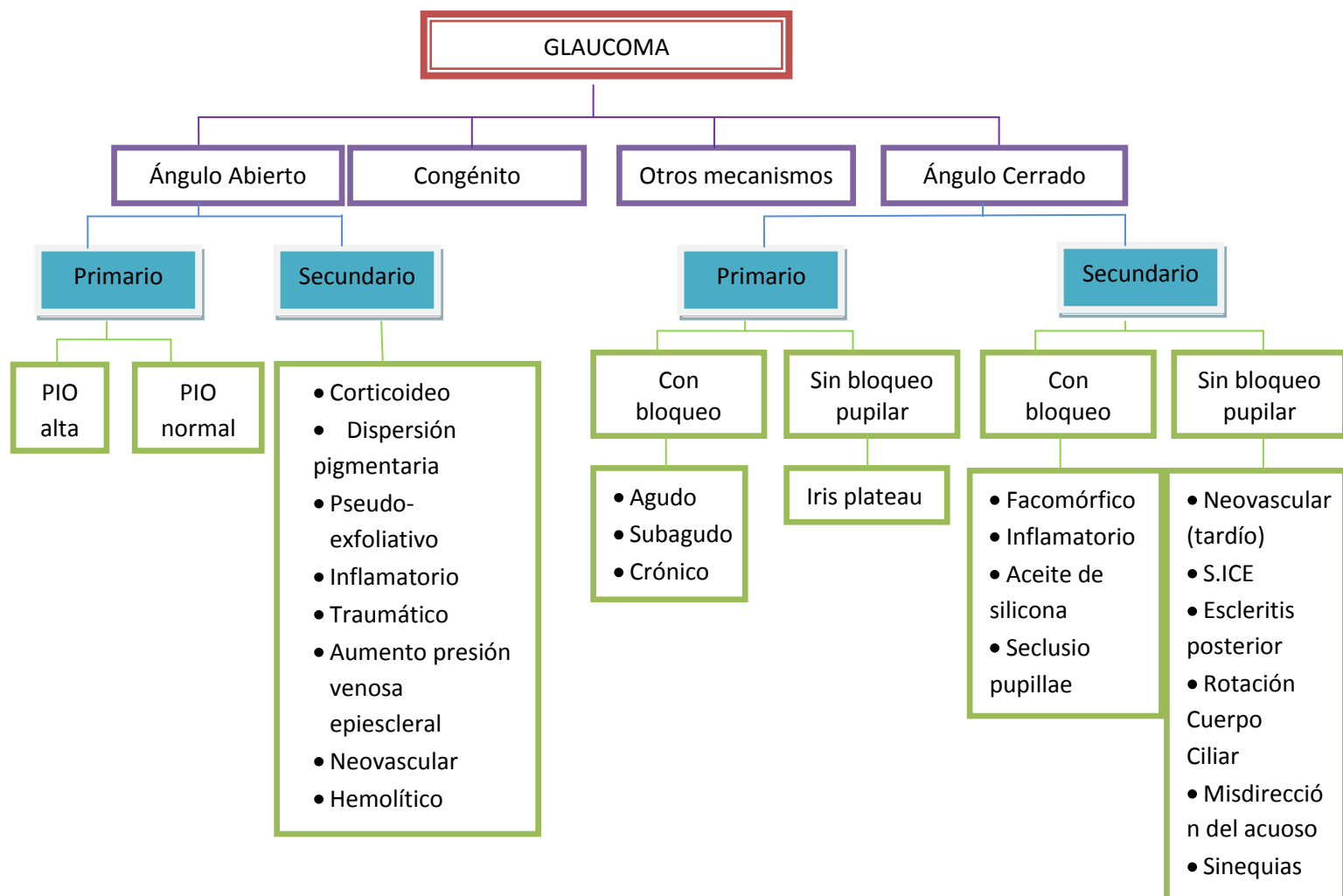
la elevación de la PIO. Hoy en día, es mejor admitir que todos los glaucomas son secundarios, se conozca o no la anomalía que lo produce.

Así, toma fuerza clasificar los glaucomas desde un punto de vista etiopatogénico, en el que se determina la localización de la obstrucción de salida del humor acuoso y los diversos factores implicados en cada uno de ellos.

- Glaucomas de ángulo abierto causados a nivel PRETRABECULAR
  - Membrana fibrovascular (glaucoma neovascular)
  - Capa endotelial, a menudo con pseudomembrana de Descemet (síndrome iridocorneal, distrofia polimorfa posterior, traumatismos penetrantes o no)
  - Crecimiento epitelial
  - Invaginación fibrosa
  - Membrana inflamatoria (uveítis heterocrómica de Fuchs, queratitis intersticial luética)
- Glaucomas de ángulo abierto causados a nivel TRABECULAR
  - Idiopático (GPAA, glaucoma juvenil de ángulo abierto)
  - Alteraciones de la malla trabecular:
    - Glaucoma cortisónico
    - Edema (uveítis-trabeculitis, escleritis-epiescleritis, álcalis)
    - Recesión angular traumática
    - Cuerpo extraño intraocular
  - “Atasco” en malla trabecular:
    - Células hemáticas (G. de células fantasma, G. hemorrágico)
    - Macrófagos (G. hemolítico, facolítico, melanomáltico)
    - Células neoplásicas
    - Pigmento (G. pigmentario, G pseudoexfoliativo, G. maligno)
    - Proteínas (Uveitis)
    - Viscoelásticos
- Glaucoma ángulo abierto causado a nivel POSTRABECULAR
  - Obstrucción del canal de Schlemm
  - Aumento de la presión venosa episcleral

- Fístula carotido-cavernosa
- Trombosis seno cavernosos
- Tumores retrobulbares
- Oftalmopatía tiroidea
- Obstrucción vena cava superior
- Tumores mediastínicos
- Síndrome Sturge-Weber

**Figura 3:** Clasificación del glaucoma según el ángulo camerular.



### **C) EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA**

La neuropatía óptica glaucomatosa es una de las causas de ceguera más importantes en el mundo<sup>3</sup>. Aunque la prevalencia real no se conoce, se estima que afecta a entre el 1 y el 2,4% de la población blanca mayor de 40 años. La prevalencia aumenta con la edad, de modo que en mayores de 70 años oscila entre el 3% y el 4,7%<sup>4</sup> y es también significativamente mayor en la raza negra, donde afecta a población algo más joven<sup>5</sup>.

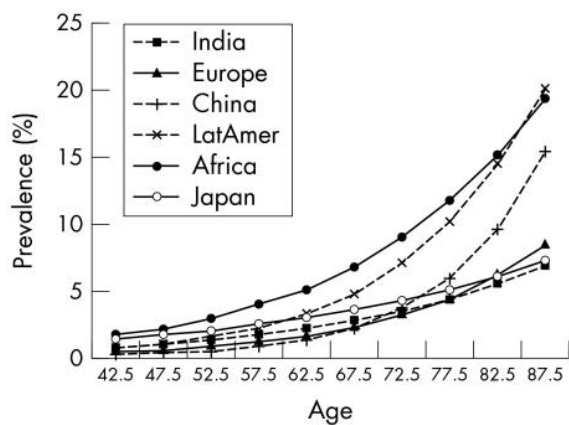
Se estima que en 2020 habrá alrededor de 80 millones de personas afectadas por glaucoma en el mundo, el 74% padecerán GCAA y el resto glaucoma de ángulo cerrado. De éstas se estima que alrededor de 5,8 millones estarán ciegas debido al glaucoma.<sup>6</sup>

El glaucoma crónico simple o de ángulo abierto constituye la segunda causa de ceguera permanente en Estados Unidos y es la principal causa entre los afroamericanos, donde la prevalencia se estima en torno al 6 – 8%. En 1991, en Estados Unidos, el coste anual del glaucoma se estimó en casi 3,000 millones de dólares, lo que da una idea del importante coste sociosanitario que conlleva la enfermedad.

En España existe un estudio epidemiológico, publicado en 2004. Este estudio cifra la prevalencia de glaucoma en el 2,1% de la población y de la hipertensión ocular en el 1,7% de la población y muestra cifras de prevalencia similares a las obtenidas en otros estudios epidemiológicos en población caucásica. En él se observó un aumento de la prevalencia de glaucoma con la edad, así como una mayor prevalencia, no estadísticamente significativa, en hombres<sup>7</sup>.

La frecuencia de cada uno de los tipos de glaucoma tiene importantes variaciones geográficas, aunque la forma más frecuente en el mundo es el glaucoma primario de ángulo abierto.

Entre la población blanca, la proporción de glaucoma de ángulo abierto con respecto a la de ángulo cerrado es de 11 a 1, mientras que esta proporción entre la población negra es de 150 a 1. Sin embargo, en China la prevalencia del glaucoma de ángulo cerrado es 3 veces superior a la del glaucoma de ángulo abierto<sup>8</sup>



**Figura 4:** Prevalencia de Glaucoma primario de ángulo abierto en las distintas poblaciones según edad<sup>9</sup>

#### **D) FACTORES DE RIESGO DEL GLAUCOMA**

Son varios los factores de riesgo que influyen en el desarrollo del glaucoma crónico simple de ángulo abierto, y desgraciadamente, muchos de ellos no son modificables puesto que son características del sujeto como la raza, el sexo, la miopía, la edad, la genética etc. Dentro del grupo de los tratables, el más importante es la presión intraocular.

En el ensayo clínico “Early Manifest Glaucoma Trial” llevado a cabo por el *National Eye Institute* y el *Swedish Research Council* quiso demostrar el efecto del descenso de la PIO sobre la progresión del glaucoma. Para ello recogió datos de 255 pacientes reclutados entre 1993 y 1997 y seguidos una media de 4 años. Además se estudiaron posibles factores predictivos de progresión de glaucoma. El factor más importante fue el valor de la PIO. Otros factores fueron edad, bilateralidad, presencia de exfoliación, raza negra, aumento del ratio copa/disco, presencia de hemorragias peripapilares...Aparecieron como nuevos factores predictivos una baja perfusión sistólica o antecedentes de patología cardíaca sugiriendo un papel vascular importante en la progresión del glaucoma.<sup>10</sup>



## D1. Factores demográficos

### *a) Raza<sup>11</sup>*

Existe un mayor índice de incidencia de glaucoma en razas con mayor pigmentación. Aunque no hay evidencia de que estas razas presenten valores de presión intraocular más altos que los sujetos caucásicos, parecen tener una mayor vulnerabilidad en la cabeza del nervio óptico, reflejada en un mayor cociente excavación/papila. Estas conclusiones se basan sobre todo en estudios comparativos entre población negra y caucásica. La prevalencia (incidencia x duración de la enfermedad) es 4.3 veces mayor en las personas de color. Estos sujetos normalmente presentan signos de enfermedad de manera más temprana, su evolución es más rápida y presentan más dificultades a la hora del tratamiento. Pero estos dos últimos factores pueden ser consecuencia del diagnóstico tardío de la enfermedad.<sup>12</sup>

Asimismo parece existir evidencia de otros grupos étnicos con un menor riesgo de padecer la enfermedad que los blancos, como pueden ser los esquimales de Alaska, la población china de la zona de Shunyi, los indios Zuni de Nuevo México, etc.

Por último, aunque la incidencia del glaucoma en Japón aumenta con la edad, al igual que en los países caucásicos, la PIO no lo hace, siendo más frecuente el glaucoma de tensión normal<sup>13</sup>

### *b) Sexo*

Los datos relativos al sexo más propenso a sufrir glaucoma no son coincidentes e incluso algunas veces son contradictorios. La mayor parte de los estudios indican que la presión intraocular es más alta en las mujeres que en los hombres, pero en cuanto a la prevalencia del glaucoma, algunos autores afirman que las mujeres sufren la enfermedad con doble frecuencia que los varones<sup>14</sup> mientras otros afirman justamente lo contrario<sup>15</sup>

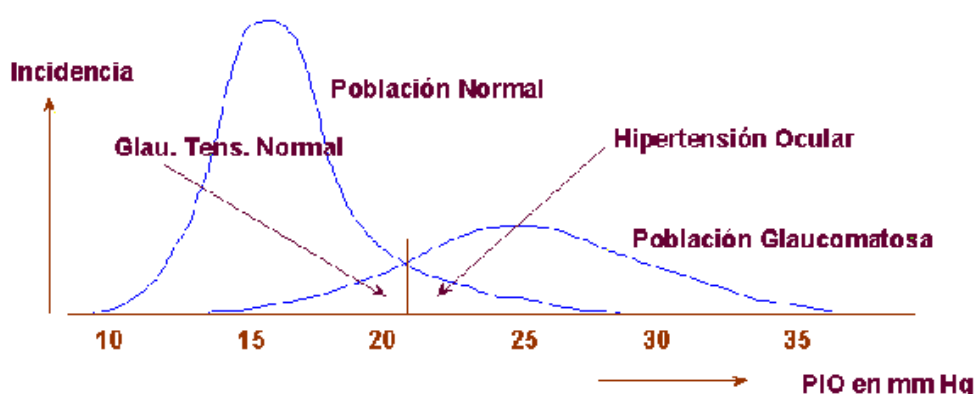
### c) Edad

Prácticamente todos los estudios coinciden en que la incidencia y prevalencia del glaucoma crónico de ángulo abierto aumenta con la edad, sobre todo después de los 40 años. La incidencia puede ser hasta 7 veces más alta después de los 60 años de edad. Con los años se presentan múltiples alteraciones biológicas en los tejidos y en la función del cuerpo humano, pero hasta hoy se desconoce cuál de estos cambios es el que lleva al desarrollo de la enfermedad. La presión intraocular aumenta con la edad<sup>16</sup>, pero ésta no parece ser la única explicación para el aumento de la incidencia, ya que, por ejemplo, la PIO no aumenta con la edad en los sujetos japoneses mientras sí lo hace la incidencia del glaucoma<sup>17</sup>. Las últimas teorías que apuntan a la importancia de las alteraciones vasculares en el desarrollo de la enfermedad pueden dar una explicación a estos hechos, ya que aumentan con la edad.

## D2. Factores oculares

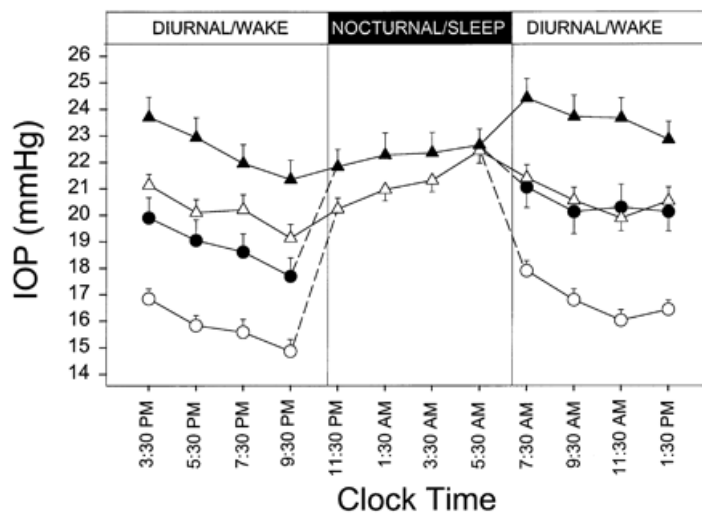
### a) PIO

Recordemos que la presión intraocular media en el adulto de 40 a 60 años es de 15 mmHg con una desviación estándar de 3 mmHg, aunque la distribución no es puramente gaussiana<sup>18</sup> (Figura 5). Existe una variación diurna en la PIO con un rango de 3-6 mmHg, siendo más alta en las últimas horas de la madrugada<sup>19</sup> (Figura 6).



**Figura 5.** Distribución de la PIO en población normal y glaucomatosa. La presión intraocular (PIO) media en adultos normales (entre 40 y 60 años) es de 15 mmHg, con una desviación estándar de 3 mmHg. Sin embargo su distribución no es puramente gaussiana. Los valores de presión intraocular situados dentro de los límites de 2 desviaciones son denominados valores de tensión normal, mientras que los sujetos con presiones situadas por encima de 21 mmHg son considerados “hipertensos oculares”.

La presión intraocular es el factor de riesgo que presenta una relación causa-efecto más directa en el desarrollo del glaucoma. Existe un aumento de la prevalencia del glaucoma con valores elevados de PIO. Según algunos autores, el riesgo de desarrollar glaucoma es unas 15 veces mayor en sujetos con presiones intraoculares elevadas que en sujetos con presiones bajas<sup>20</sup>. Esto, unido a que presiones por encima de 21 mmHg son menos comunes en la población general, hace que parezca lógico el clasificar a estos sujetos como "sospechosos de glaucoma"



**Figura 6.** Variación de la PIO a lo largo de las 24h del día en sujetos sanos, tomada con el sujeto sentado (puntos negros) y en decúbito supino (puntos blancos).

#### *b) Refracción*

Parece existir una relación clara entre la miopía y el glaucoma, siendo los sujetos miopes dos o tres veces más propensos a desarrollar la enfermedad que los sujetos emétopes, independientemente de que puedan presentar otros factores de riesgo<sup>21</sup>. Puede que este hecho no se deba a ninguna razón anatómica ni fisiológica concreta, sino a las dificultades que conlleva la interpretación del estudio de la papila y del campo visual en estos pacientes, así como al mayor control oftalmológico que requieren, que permite un diagnóstico más temprano. Sin embargo es probable que sea debido a que los sujetos miopes suelen presentar niveles elevados de PIO.

Para los glaucomas de cierre angular primario suelen asociarse típicamente a ojos hipermétropes dado que la profundidad y el volumen de la cámara anterior del ojo son menores en ojos con hipermetropía.

### *c) Espesor corneal*

Las córneas delgadas o finas son un factor de riesgo para la aparición y el desarrollo de GPAA<sup>22</sup>. Una córnea delgada también ha demostrado ser un marcador factor de riesgo para encontrar un GPAA avanzado en el diagnóstico según la escala AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study)<sup>23</sup>. La PIO medida con tonometría de aplanación de Goldmann infraestima la PIO. En el estudio de hipertensión ocular el riesgo aumentado en relación a las córneas delgadas no se explica exclusivamente por la infraestimación de la PIO, sino que las córneas delgadas pueden ser un marcador para un aumento de susceptibilidad del nervio óptico.

## **D3. Factores extraoculares**

La etiopatogenia del GPAA no se ha comprendido todavía en su totalidad. Numerosos estudios ponen en evidencia que la aparición del glaucoma y su progresión depende de factores sistémicos como alteraciones en el sistema cardiovascular, sistema nervioso autónomo, sistema inmune, o alteraciones endocrinas, psicológicas, del sueño...<sup>24</sup> En 2010 un estudio que analizaba alrededor de 307000 personas en Taiwan concluyó que la presencia de GPAA estaba asociado con un incremento en diferentes patologías sistémicas (tabla 1):<sup>25</sup>

**Tabla 1: Comorbilidades asociadas con el GPAA**

<b>Variable</b>	<b>Odds ratio ajustada</b>
<b><i>Enfermedad cardiovascular</i></b>	
<b>Hipertensión</b>	1,62 (1,58-1,67)
<b>Cardiopatía isquémica</b>	1,25 (1,15-1,36)
<b>Hiperlipidemia</b>	1,85 (1,80-1,90)
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	1,46 (1,37-1,56)
<b>Infarto agudo de miocardio</b>	1,46 (1,37-1,56)
<b>Arritmias cardiacas</b>	1,37 (1,32-1,43)

<b>Insuficiencia cardiaca congestiva</b>	1,31 (1,24-1,38)
<b>Enfermedad cardiaca isquémica</b>	1,25 (1,15-1,36)
<b><i>Enfermedad neurológica</i></b>	
<b>Epilepsia</b>	1,40 (1,21-1,62)
<b>Migraña</b>	1,21 (1,11-1,32)
<b>Demencia</b>	1,19 (1,09-1,29)
<b><i>Enfermedades reumatológicas</i></b>	
<b>Lupus Eritematoso Sistémico</b>	2,05 (1,56-2,69)
<b>Artritis reumatoide</b>	1,49 (1,40-1,57)
<b><i>Enfermedades pulmonares</i></b>	
<b>Asma</b>	1,30 (1,24-1,37)
<b>EPOC</b>	1,29 (1,16-1,44)
<b><i>Enfermedades endocrinológicas</i></b>	
<b>Diabetes mellitus</b>	1,82 (1,77-1,88)
<b>Hipotiroidismo</b>	1,70 (1,61-1,80)
<b><i>Enfermedades renales</i></b>	
<b>Desórdenes de electrolitos</b>	1,55 (1,41-1,71)
<b>Fallo renal</b>	1,37 (1,28-1,47)
<b><i>Enfermedades gastrointestinales</i></b>	
<b>Enfermedades hepáticas</b>	1,45 (1,40-1,50)
<b>Úlceras pépticas</b>	1,42 (1,38-1,47)
<b><i>Infecciones virales</i></b>	
<b>Hepatitis B</b>	1,32 (1,24-1,41)
<b>Tuberculosis</b>	1,19 (1,07-1,31)*
<b><i>Enfermedades hematológicas</i></b>	
<b>Anemias</b>	1,29 (1,17-1,37)
<b><i>Enfermedades psiquiátricas</i></b>	
<b>Depresión</b>	1,67 (1,58-1,76)
<b>Psicosis</b>	1,60 (1,49-1,72)
<b><i>Enfermedades oncológicas</i></b>	
<b>Tumores sólidos sin metástasis</b>	1,21 (1,14-1,28)

Destacamos los siguientes factores de riesgo por ser los que más relevancia han demostrado:

*a) Diabetes<sup>26</sup>*

Existe una relación directa entre la diabetes y la elevación de la presión intraocular, pero la supuesta mayor vulnerabilidad de estos pacientes en el desarrollo del glaucoma es aún tema controvertido.

Los vasos sanguíneos de los pacientes diabéticos son relativamente delgados y las anomalías en la micro-circulación de la cabeza del nervio óptico pueden jugar un papel importante en la enfermedad. Por lo tanto resulta tentador afirmar la existencia de una relación clara entre ambas enfermedades. Sin embargo, como en el caso de la miopía, los pacientes diabéticos son sometidos a un control médico y oftalmológico mucho más riguroso que el resto de la población y esto puede resultar en un diagnóstico precoz que puede ser interpretado como asociación directa.

*b) Presión arterial<sup>27</sup>*

Aunque la teoría vascular en la patogénesis del glaucoma adquirió un segundo plano durante muchos años por la aceptación generalizada de la teoría mecánica, la compleja asociación entre la presión arterial sistémica y el glaucoma es cada día más aceptada en el mundo de la oftalmología.

Son muchos los autores que han mostrado evidencia de que el daño glaucomatoso está asociado a alteraciones en la circulación sanguínea, tanto en los vasos oculares como en los capilares de la cabeza del nervio óptico.

Según Flammer<sup>28</sup>, en el ojo glaucomatoso la perfusión ocular a nivel de la retina y la coroides no es normal y es frecuente encontrar zonas de isquemia en órganos adyacentes e incluso distantes. Estas alteraciones vasculares pueden no ser debidas solamente a un proceso de arterioesclerosis, sino a una deficiente regulación vascular que produce niveles extremadamente bajos de presión sanguínea durante la noche, coincidiendo con los niveles de PIO más altos. El problema principal parece residir en una alteración en los mecanismos de autoregulación del ojo. En un ojo normal, cuando la PIO baja, los vasos sanguíneos se expanden, bajando la resistencia al flujo y de esta

manera se mantienen unos niveles de perfusión constantes. En el ojo glaucomatoso esto no se cumple y la resistencia al flujo se puede ver incluso aumentada. Estas situaciones parecen ser las responsables de desencadenar el proceso de daño celular por apoptosis.

### *c ) Historia familiar*

Kass y Becker<sup>29</sup> fueron de los primeros en observar una fuerte correlación entre historia familiar y el glaucoma sobretodo en términos de presión elevada, conciente excavación-papila y respuesta a glucocorticoides. Basándose en sus observaciones, los investigadores sugirieron el método más eficaz de detección del glaucoma seria estudiar a los familiares.

No hay duda de la existencia de factores familiares que juegan un papel importante en el glaucoma. Aproximadamente el 15-25% de los pacientes con glaucoma proceden de familias con historia de haber padecido la enfermedad. Aún así, el riesgo exacto es difícil de estimar. Algunos autores han encontrado que puede ser de aproximadamente el 16.4%<sup>30</sup>.

El riesgo aumenta en pacientes de más de 40 años. Aunque los defectos genéticos mayores podrían causar glaucoma en individuos concretos, se desconoce la proporción de pacientes con uno o varios genes mayores entre toda la población glaucomatosa. Esto probablemente se debe a la naturaleza compleja del glaucoma y a las complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales. El mecanismo de transmisión de la enfermedad se desconoce, pero la clave puede estar en múltiples factores hereditarios y no en un sólo gen, ya que es frecuente que familiares de primer grado de pacientes glaucomatosos no lo desarrollen.

Actualmente, se está haciendo un esfuerzo considerable para encontrar marcadores genéticos del GPAA y otros glaucomas secundarios. Numerosos loci han sido implicados en la patogenia del GPAA (Figura 7), como el MYOC/TIGR del cromosoma 1q<sup>31</sup>, el LMX1B<sup>32</sup>, el PITX2 (relacionado con el Síndrome de Axenfeld-Rieger)<sup>33</sup>, CYP1B1<sup>34</sup>, etc. Con todo, son 3 los genes identificados, la Miocilina<sup>35</sup>, la Optineurina<sup>36</sup> y el WDR36<sup>37</sup>

Es indudable que si se pudieran entender completamente estos mecanismos, sería mucho más fácil detectar la enfermedad durante sus fases iniciales, antes de que se produzcan defectos visuales irreversibles.

Locus	Chromosomal location	OMIM no.	Gene	GenBank accession no.	Reference
GLC1A(JOAG1)	1q 21-31	137750	<i>Myocilin</i>	NM_000261	Sheffield <i>et al.</i> 1993
GLC1B	2cen-q31	606689	-	-	Stoilova <i>et al.</i> 1996
GLC1C	3q 21-24	601682	-	-	Wirtz <i>et al.</i> 1997
GLC1D	8p 23	602429	-	-	Trifan <i>et al.</i> 1998
GLC1E	10p 15-14	602432	<i>Optineurin</i>	NM_021980	Sarfarazi <i>et al.</i> 1998
GLC1F	7q 35-q36	603383	-	-	Wirtz <i>et al.</i> 1999
GLC1G	5q 22.1	609887	<i>WDR36</i>	NM_139281	Monemi <i>et al.</i> 2005
GLC1H	14q11-q13	611276	-	-	Suriyapperuma <i>et al.</i> 2007
GLC1I	15q11-13	609745	-	-	Allingham <i>et al.</i> 2005
GLC1J (JOAG2)	9q22	608695	-	-	Wiggs <i>et al.</i> 2004
GLC1K (JOAG3)	20p12	608696	-	-	Wiggs <i>et al.</i> 2004
GLC1L (JOAG4)	3p21-22	137750	-	-	Baird <i>et al.</i> 2005
GLC1M (JOAG5)	5q22.1-q32	610535	-	-	Pang <i>et al.</i> 2006
GLC1N (JOAG6)	15q22-q24	61274	-	-	Wang <i>et al.</i> 2006b
-	19q12	-	-	-	Wiggs <i>et al.</i> 2000
-	17q25.1-17q25.3-	-	-	-	Wiggs <i>et al.</i> 2000
-	14q11.1-14q11.2-	-	-	-	Wiggs <i>et al.</i> 2000
-	14q21.1-q21.3	-	-	-	Wiggs <i>et al.</i> 2000
-	17p13	-	-	-	Wiggs <i>et al.</i> 2000
-	10p12.33-p12.1	-	-	-	Nemesure <i>et al.</i> 2003
-	2q33.1-q33.3	-	-	-	Nemesure <i>et al.</i> 2003
-	2p14	-	-	-	Wiggs <i>et al.</i> 2000
-	2p15-16-	-	-	-	Lin <i>et al.</i> 2008
-	1p 32	-	-	-	Charlesworth <i>et al.</i> 2005
-	10q 22	-	-	-	Charlesworth <i>et al.</i> 2005

**Tabla 2.** Loci genético asociado a Glaucoma

#### d) Migraña y espasmo vascular

La isquemia secundaria a constricción periódica de los vasos sanguíneos ha sido propuesta como posible mecanismo de daño glaucomatoso. Por lo tanto, se ha sugerido que las migrañas, que han sido asociadas a alteraciones transitorias de la circulación en la cabeza del nervio óptico y a vaso-espasmo periférico, pueden ser factores de riesgo<sup>38</sup>.

Estos factores parecen estar más asociados al glaucoma de tensión normal de ángulo abierto que al asociado a la hipertensión ocular<sup>39</sup> La evidencia de esta relación no es muy grande, pero es muy posible que algunos problemas en la perfusión vascular de la papila contribuyan al desarrollo de algunos casos de glaucoma en estos pacientes.



## **II. DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO**

La aproximación clínica al glaucoma debe iniciarse con el estudio del humor acuoso. El humor acuoso (HA) es producido por el epitelio del cuerpo ciliar en la cámara posterior y fluye hacia la cámara anterior. Se trata de un ultrafiltrado del plasma<sup>40</sup>, con una composición similar a la del líquido cefalorraquídeo. Es un líquido claro, acuoso, de reacción ligeramente alcalina y con índice de refracción de 1.33. El HA difiere del plasma sanguíneo en su composición química, por su menor contenido en proteínas (prácticamente 1/200-1/500 de las encontradas en el plasma), urea y glucosa y su mayor contenido en ascorbato, piruvato y lactato<sup>41</sup>. También su contenido electrolítico es diferente al del plasma, pues tiene más hidrógeno y cloro y menos bicarbonato. Entre otros componentes, también contiene factores de crecimiento, enzimas (anhidrasa carbónica, lisozimas, activador del plasminógeno, fosfolipasa A<sub>2</sub>, etc.), prostaglandinas, catecolaminas, hormonas esteroideas y ácido hialurónico. Suple de nutrientes a los tejidos no vascularizados del segmento anterior (por ejemplo, malla trabecular, cristalino o endotelio corneal). El humor acuoso abandona el ojo a través de la malla trabecular hacia el canal de Schlemm y los canales colectores (vía convencional o trabecular) o a través del músculo ciliar u otros tejidos (vía alternativa o uveoescleral).

Su presencia es fundamental. La córnea y el cristalino han de ser transparentes para permitir la entrada de la luz y por tanto no pueden contener vasos. El humor acuoso va a permitir que estas estructuras puedan ser avasculares, aportando los nutrientes necesarios y recolectando los productos de desecho del metabolismo de sus células, transportando neurotransmisores, estabilizando la estructura ocular y contribuye a la homeostasis de estos tejidos oculares. El humor acuoso también permite a las células inflamatorias y mediadores circular en el ojo en situaciones patológicas así como la distribución de distintos fármacos por las distintas estructuras del ojo. El HA provee de un medio transparente entre la córnea y el cristalino participando en el sistema óptico ocular.

## A) FORMACIÓN DEL HUMOR ACUOSO

La formación del HA es un proceso biológico sujeto a ritmos circadianos. El HA se forma por los *procesos ciliares*, cada uno de los cuales está formado por una doble capa de epitelio sobre un estroma con rica vascularización de capilares fenestrados. Cada uno de los aproximadamente 80 procesos contiene un gran número de capilares, que son irrigados por ramas de la arteria circular mayor del iris.

Los *procesos ciliares*, o *epitelio ciliar*, revisten la superficie interna del cuerpo ciliar. El *epitelio ciliar* está constituido por dos capas de células. La capa interna, de elementos no pigmentados, limita la cámara posterior. La capa externa, pigmentada, se apoya sobre el estroma del cuerpo ciliar. Hacia la raíz del iris, las células de la capa epitelial interna van acumulando progresivamente gránulos de pigmento. En razón del origen embrionario del epitelio ciliar a partir del borde del esbozo óptico de doble pared, el polo de las células no pigmentadas que se dirige hacia el interior del ojo se designa ordinariamente como base celular, mientras que la base de las células pigmentadas es el extremo que contacta con el estroma del cuerpo ciliar. De este modo, la porción apical de las células epiteliales pigmentadas y no pigmentadas se enfrentan una a otra. A intervalos, están separadas por espacios intercelulares discontinuos llamados *canales ciliares*. Una lámina basal reviste ambas superficies del epitelio ciliar; la que se dirige al estroma del cuerpo ciliar se continúa con la lámina basal del epitelio pigmentario de la retina; la otra se continúa con la membrana limitante interna de la retina. Las regiones basal y lateral de las células no pigmentadas están ocupadas por un laberinto de prolongaciones interdigitadas que antes se designaba como “plegamientos de membrana”.

El *epitelio ciliar* es muy especial entre los epitelios dedicados al transporte activo, porque está constituido por dos capas de células, ambas provistas de un laberinto basal de prolongaciones interdigitadas. Estas especializaciones estructurales sugieren que el epitelio ciliar representa un dispositivo biológico único constituido por dos bombas que trabajan en serie. Esto podría dar como resultado una considerable ampliación de la eficacia del transporte, pero exigiría una exacta sincronización de la actividad celular. Las uniones de fisura aseguran probablemente tal coordinación precisa de la función de una multitud de unidades celulares independientes; conectan células pigmentarias

vecinas. Además, las superficies laterales de las células no pigmentadas están conectadas unas con otras por medio de zónulas ocluyentes muy complejas, zónulas adherentes y unos pocos desmosomas.

Se cree que son las células no pigmentadas el lugar de formación y secreción del HA, que se produce mediante 3 procesos:

- Secreción activa. Acontece en el *epitelio ciliar*. Se produce gasto de energía para transportar sustancias en contra de un gradiente electroquímico. Los iones transportados no se conocen con exactitud, pero se sabe que el sodio, cloro y bicarbonato están implicados. La secreción activa es responsable de la formación de la mayoría del HA, y es favorecida por la actividad de la anhidrasa carbónica II.
- Ultrafiltración. Se trata de un movimiento presión-dependiente a través de un gradiente de presión. En los procesos ciliares, la diferencia de presión entre la presión capilar y la PIO favorece el flujo al interior del ojo, mientras que el gradiente osmótico actúa en contra
- Difusión simple. Se trata del movimiento pasivo de iones a través de la membrana en relación a su carga y concentración.

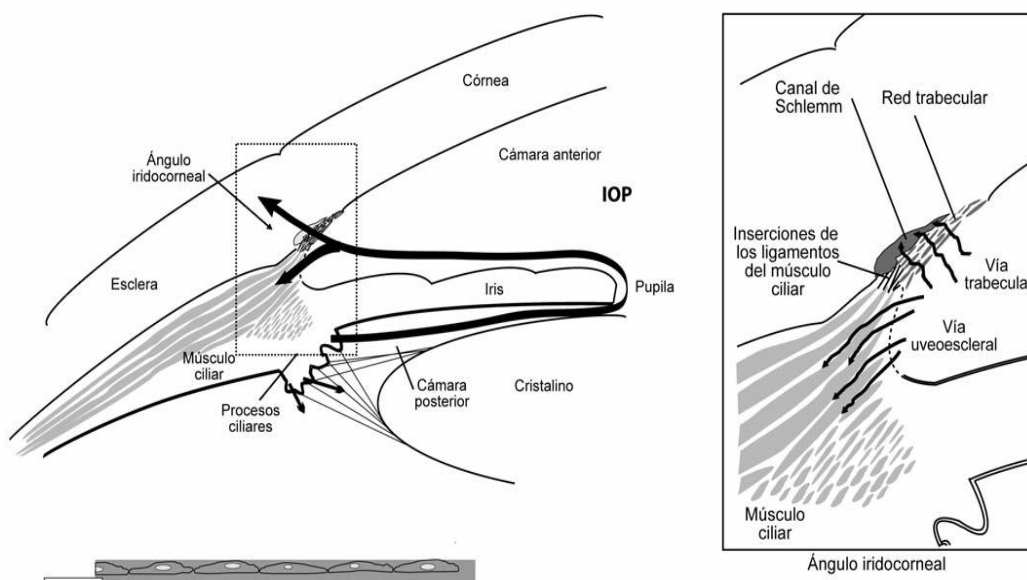
La secreción de un líquido tal como el humor acuoso, con una composición diferente a la del plasma, sólo es posible si se impide la libre difusión de solutos entre la sangre y las cámaras del ojo. Este es el papel de la llamada *barrera hemato-acuosa*, un mecanismo fisiológico peculiar que impide el intercambio de materiales entre el compartimento vascular y el interior del ojo. Cuando se inyecta en el torrente sanguíneo un marcador ultraestructural, como la peroxidasa de rábano, difunde rápidamente a través de las paredes permeables de los vasos del cuerpo ciliar, empapa el estroma subyacente al epitelio ciliar, pero queda finalmente bloqueado por las uniones firmes que unen entre sí las porciones apicales de las células no pigmentadas<sup>42</sup>. Por ello, se cree que estas uniones, que limitan el libre movimiento de las moléculas entre el estroma del cuerpo ciliar y la cámara posterior, representan el asiento más importante de la barrera hemato-acuosa.

El HA es segregado de modo continuo por el *epitelio ciliar*, llena la cámara posterior, nutre al cristalino e imbebe al cuerpo vítreo. Desde la cámara posterior fluye a la cámara anterior a través de la pupila y es drenado a través de la malla trabecular y el canal de Schlemm.

La producción normal de producción de HA es alrededor de 2  $\mu$ litros/min (amplitud: 1,8-4,3). Esta producción disminuye con la edad (un 2% por década) y durante el sueño (un 45% de media). También disminuye con la inflamación debido a una interrupción de la barrera hemato-acuosa. Los anestésicos generales, el riego sanguíneo deficiente y algunas medicaciones antiglaucomatosas también pueden disminuir la producción.

## B) DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO

La mayor parte del humor acuoso abandona la cámara anterior del ojo a través de la vía convencional de drenaje o vía trabecular, que consta de la malla trabecular (mallas uveal y corneoescleral), tejido conectivo yuxtacanalicular, el tapiz endotelial del canal de Schlemm, los canales colectores y las venas acuosas. Existe otra vía, presión independiente, llamada vía no convencional o uveoescleral, a través de la región de la inserción anterior del músculo ciliar, pues no existe capa endotelial o epitelial completa que cubra la superficie anterior del cuerpo ciliar.



**Figura 7:** Drenaje del humor acuoso desde la cámara anterior.

## B1. Vía convencional<sup>43</sup>

Para entender el drenaje trabecular del humor acuoso debemos detenernos primero en la descripción anatómica del ángulo camerular, porción interna del limbo esclerocorneal. Éste, de unos 1.5 a 2 mm. de ancho, presenta en su superficie externa una superficie aplanada, llamada *surco escleral externo*, donde la curvatura de la esclera se continua suavemente con la más convexa de la córnea. En su cara interna presenta una depresión circular, el *surco escleral interno*, que está ocupado por la *mallla trabecular* y el *canal de Schlemm*, tejidos especializados que constituyen el sistema de drenaje del humor acuoso. En el labio posterior del surco escleral interno, el estroma de la esclera se proyecta hacia el interior del ojo, formando una cresta circular denominada *espolón escleral*, que proporciona inserción por delante a la mallla trabecular y por detrás al músculo ciliar. En el limbo se produce una continuación gradual del estroma escleral en el corneal, en la que los haces de colágeno adquieren progresivamente el diámetro pequeño y uniforme y la disposición ordenada típica de la córnea. Por debajo del estroma limbar, donde termina la membrana de Descemet, comienza el tejido esponjoso de la *mallla trabecular*, situado entre la cámara anterior, la raíz del iris, el estroma limbar y el espolón escleral. La mallla trabecular está compuesta por un gran número de láminas de tejido conjuntivo aplanadas y fenestradas y por trabéculas anastomosadas y ramificadas. Estas láminas se localizan en la porción uveal y porción corneoescleral de la mallla trabecular. La primera es adyacente a la cámara anterior y consta de una a tres capas de bandas o lamelas trabeculares que se extienden desde la raíz del iris y el cuerpo ciliar hasta la córnea periférica, cerca del final de la membrana de Descemet (línea de Schwalbe). La mallla trabecular corneoescleral consta de de 8 a 15 capas de láminas trabeculares, que son más anchas que las de la porción uveal. Estas láminas se extienden desde el espolón escleral a la pared lateral del surco escleral interno. La tercera parte de la mallla es el tejido yuxtacanalicular o mallla cribiforme, que en realidad constituye la pared interna del canal de Schlemm. El tejido yuxtacanalicular es la porción más pequeña de la mallla trabecular, con un grosor de 2-20 micras. No forma láminas o bandas conectivas, sino que está formado por tejido conectivo que incluye de 2 a 5 capas de células dispersas imbuidas en una matriz extracelular fibrilar poco organizada. Las células del tejido yuxtacanalicular forman largos procesos por lo que se unen entre ellas, o bien a las fibras de la matriz extracelular o a las células del endotelio del canal de Schlemm. Los espacios entre las células del tejido yuxtacanalicular y las fibras de la matriz extracelular sirven de vía para el flujo del HA.

Cada lámina trabecular de la malla trabecular uveal o corneoescleral contiene colágeno y fibras elásticas en una disposición muy compacta. El colágeno es predominantemente de tipo I y III, mientras que las fibras elásticas, situadas en el núcleo de la lámina, difieren de las resto del organismo, pues contienen considerables cantidades de material electrodense. Las láminas trabeculares están revestidas por completo por un endotelio plano, continuación del corneal, que reposa en una membrana basal rica en colágeno tipo IV y laminina. Limitan un sistema laberíntico de estrechos pasillos, los espacios intertrabeculares, que comunican con la cámara anterior y que están llenos de HA. Las células trabeculares tienen capacidad fagocítica y con la edad van adquiriendo gran cantidad de gránulos de pigmento en su citoplasma (procedente en su mayoría del iris), lo que confiere al trabeculum un aspecto marronáceo. Se cree que esta fagocitosis puede ser parte de un importante mecanismo de auto limpieza de la malla trabecular. La región de la malla trabecular que contiene un alto número de células pigmentadas parece localizarse de forma preferente junto a los canales colectores, lo que sugiere la existencia de “vías preferentes” en el drenaje del humor acuoso. Dado que el canal de Schlemm es más corto en dirección antero-posterior que la malla trabecular, se distingue una porción “filtrante” de la malla trabecular de una no filtrante, que no tiene canal de Schlemm junto a su porción externa. Las células de esta porción no filtrante difieren de las de la filtrante, y parecen servir como nicho de células con propiedades de células madre progenitoras, que son capaces de dividirse y repoblar la parte filtrante de la malla trabecular tras una lesión<sup>44</sup>.

Debido a su alta porosidad, la porción uveal y la porción corneoescleral de la malla trabecular no proporcionan una resistencia significativa al flujo de HA. Diversos estudios experimentales soportan esta teoría<sup>45</sup>, así como cálculos teóricos usando la ley de Poiseuille<sup>46</sup>. Por el contrario existe fuerte evidencia de que la resistencia al flujo normal de HA reside en la pared interna del canal de Schlemm<sup>47</sup>, que está formado por el tejido yuxtacanalicular y el endotelio de la cara interna del canal.

Entre la malla trabecular y el estroma limbar está situado el *canal de Schlemm*, un vaso aplanado que se extiende alrededor de toda la circunferencia del limbo. Tiene un diámetro aproximado de 370 micras. El canal de Schlemm tiene un perfil varicoso y en algunos puntos se divide en ramas irregulares que vuelven a reunirse, La pared del canal está constituida por un endotelio, una lámina basal discontinua y una delgada capa de tejido conectivo.

Sobre la pared externa del canal, esto es, hacia el estroma limbar, el endotelio es extraordinariamente delgado. En la pared interna del canal, hacia la malla trabecular, el endotelio muestra grandes variaciones de espesor según las técnicas de preparación, conteniendo grandes vacuolas intra o intercelulares que comunican con los espacios intertrabeculares. Parece que estas vacuolas están implicadas en el proceso de absorción del HA desde la cámara anterior, formándose en respuesta al gradiente de presión del flujo. Estas vacuolas gigantes están frecuentemente asociadas a poros intracelulares que tienen un diámetro de 0.1 a 2 micras. También se han descrito poros paracelulares, de un diámetro similar pero en menor número. La importancia de estos poros en la resistencia al flujo de HA está en discusión, aunque parece que la cifra clásica que establece un valor del 10%<sup>48</sup> debe ser revisada al alza<sup>49</sup>.

La luz del canal no comunica directamente con los espacios de la malla trabecular, sino que está separada de ellos por las siguientes capas: 1) el endotelio que reviste la pared interna del canal; 2) el tejido conectivo de la adventicia del canal., que corresponde al tejido conectivo yuxtacanalicular, y 3) el revestimiento endotelial de los espacios trabeculares.

A partir de la pared externa del canal se originan de 25 a 35 *canales colectores*, que se reúnen con las venas profundas del limbo; éstas, a su vez, pasan a la superficie del estroma limbar y se vacían en las venas epiesclerales, que a su vez drenan en las venas ciliares anteriores y oftálmica superior, que terminan en el seno cavernoso.

El proceso de drenaje del HA también tiene una influencia “contráctil”. Por un lado, las fibras musculares del músculo ciliar forman tendones en la región de su inserción anterior, que se fijan en el espolón escleral o se continúan con la matriz extracelular de la malla trabecular. De este modo, las contracción del músculo ciliar tira del espolón hacia posterior y/o amplía los espacios trabeculares, induciendo cambios en la geometría de la malla trabecular que reducen la resistencia al flujo de HA<sup>50</sup>. Por otro lado, existe otra población de células contráctiles en esta área, que muy probablemente afecta al tono de la malla trabecular<sup>51</sup>. Las células del espolón escleral contienen numerosos filamentos de actina, caracterizada como actina del músculo liso  $\alpha$ , y que generalmente expresan un fenotipo tipo miofibroblasto. Estas células del espolón escleral forman contactos tipo tendón con las fibras elásticas del espolón, que a su vez se continúan con las fibras elásticas de la malla y el plexo cribiforme del tejido yuxtacanalicular. Así, cambios en el tono de las células del espolón modulan la

resistencia al flujo de HA alterando la arquitectura de las vías de drenaje de la malla trabecular. Dada la orientación de las células contráctiles del espolón escleral, su acción parece ser antagónica a la realizada por el músculo ciliar, aumentando la resistencia al flujo de HA.

Se han descrito terminaciones nerviosas, derivadas de axones mielinizados, en toda la circunferencia del espolón escleral<sup>52</sup>. Su ultraestructura es similar a la de los mecanorreceptores de otras partes del organismo y están en contacto directo con las fibras elásticas del espolón, lo que es característico de este tipo de receptores, pues así pueden medir el tono de las fibras extracelulares. Estos mecanorreceptores parecen actuar como propioceptores de las fibras musculares del músculo ciliar, o bien modular el tono de las células del espolón, actuando como un “baroreceptor” que modifica la arquitectura de la malla en respuesta a los cambios en la PIO.

La vía convencional de drenaje del humor acuoso participa en la salida de aproximadamente el 80% del HA de la cámara anterior<sup>53</sup>, y su flujo es presión dependiente.

## B2. Vía no convencional <sup>54</sup>

La vía uveoescleral fue descrita por primera vez por Anders Bill, <sup>55</sup>.MD, PhD en los años 60 en ojos de monos macacos cynomolgus observando la salida de trazadores radioactivos de la cámara anterior del ojo de este mono llegando a la conclusión de que aproximadamente el 20% del HA había salido de cámara anterior por la vía no convencional por poros de aproximadamente 0,16 micras.

La vía no convencional, o vía uveoescleral, de drenaje del HA, implica varios mecanismos de drenaje, predominantemente el paso de HA a través del músculo ciliar y de ahí al espacio supraciliar y supracoroideo para terminar en las venas episclerales.

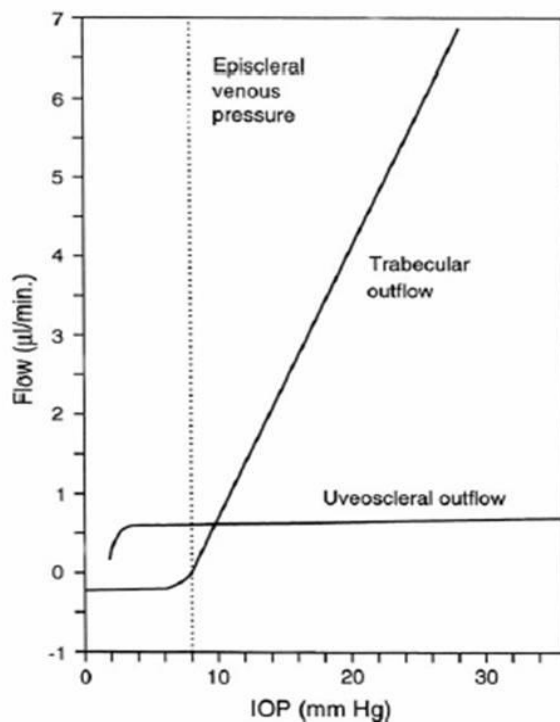
Esta vía puede aumentar su flujo en situaciones de inflamación <sup>56</sup>( como ruta alternativa para proteínas de mayor tamaño o componentes tisulares), tras ciclodíálisis <sup>57</sup>o tras la administración de algunos fármacos como las prostaglandinas<sup>58</sup> que favorecen esta vía reduciendo la producción de matriz extracelular, aumentando la degradación de la matriz, y limpiando elementos de tejido conectivo del músculo ciliar.

de drenaje del HA, implica varios mecanismos de drenaje, predominantemente el paso de HA a través del músculo ciliar y de ahí al espacio supraciliar y supracoroideo para



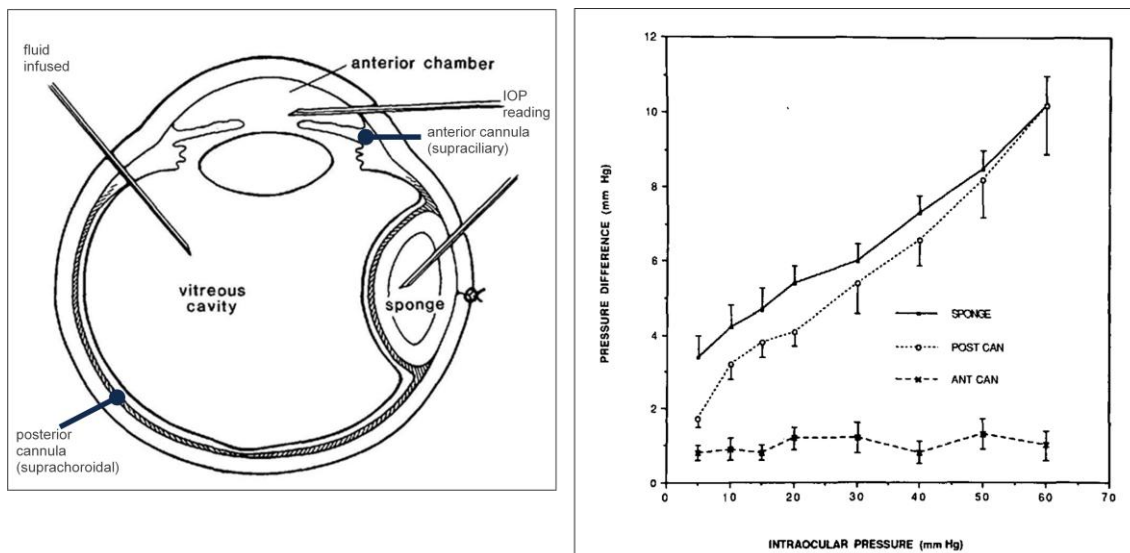
terminar en las venas episclerales. Esta reducción de flujo no parece tener una gran significación en los niveles de PIO. La vía uveoescleral permite un flujo de líquido constante que no se modifica con descensos de PIO hasta que ésta no caiga a menos de 4 mmHg donde el flujo se interrumpe bruscamente. A presiones más altas de lo normal el flujo por esta vía varía menos que por la vía convencional.<sup>59</sup>

Así pues la vía no convencional es independiente de los niveles de PIO, mientras que la convencional es presión dependiente, aumentando el drenaje de HA ante aumentos de PIO (Figura 8).



**Figura 8.** Influencia de la PIO en el drenaje del HA por la vía trabecular y vía uveoescleral.

Emi et al <sup>60</sup> en su estudio sobre los monos *cynomolgus* (1989), describieron la presencia de un gradiente de presión que llevaba flujo desde la cámara anterior hacia el espacio supraciliar y al espacio supracoroideo y que en rangos fisiológicos la diferencia de presión entre el espacio supracoroideo y la cámara anterior era de 4 mmHg.



**Figura 9:** Experimento de Emi et al y resultados.

### C) ALTERACIONES EN EL DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO EN EL PACIENTE CON GLAUCOMA

De manera natural, con el envejecimiento, la malla trabecular sufre unos cambios en su ultraestructura que parece conducir a la prevención del colapso de los espacios trabeculares y el canal de Schlemm. Se produce un engrosamiento de la vaina de las fibras elásticas junto con un engrosamiento concomitante de las fibrillas conectoras y depósito de material extracelular en la región cribiforme (malla trabecular más externa adyacente al canal de Schlemm)<sup>61</sup>. Estos cambios que aparecen con la edad son morfológicamente los mismos que aparecen en pacientes con glaucoma que tienen aumentado el engrosamiento de las vainas y el depósito de materia fibrilar en comparación con controles de la misma edad.<sup>62</sup>

Además existen vías mecanosensoriales que demuestran que los estímulos mecánicos (como puede ser un aumento de la PIO) se traducen en la expresión de moléculas que pueden inducir expresión de matriz extracelular y conducir los cambios ultraestructurales que ya hemos descrito.<sup>63</sup>

Sin embargo, la progresión de estos cambios conduce inexorablemente al efecto contrario: la obstrucción del flujo del humor acuoso en la región externa de la malla trabecular y el inicio de un círculo vicioso generando elevación de la PIO.

### III. EL ESPACIO SUPRACOROIDEO

#### A) ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE LA SUPRACOROIDES

La supracoroides mide entre 10 y 34  $\mu\text{m}$  de grosor<sup>64</sup>, y es la zona de transición entre la porción interna de la esclera y la capa de grandes vasos de la coroides.

Está constituida por laminillas de fibras de colágeno estrechamente ligadas que dejan entre ellas unos espacios virtuales, los cuales se hacen evidentes cuando existe una distensión patológica provocada por fluido seroso o sangre.

Además de las laminillas, existen: melanocitos, fibroblastos, fibras elásticas, células musculares lisas, plexos nerviosos y células ganglionares.

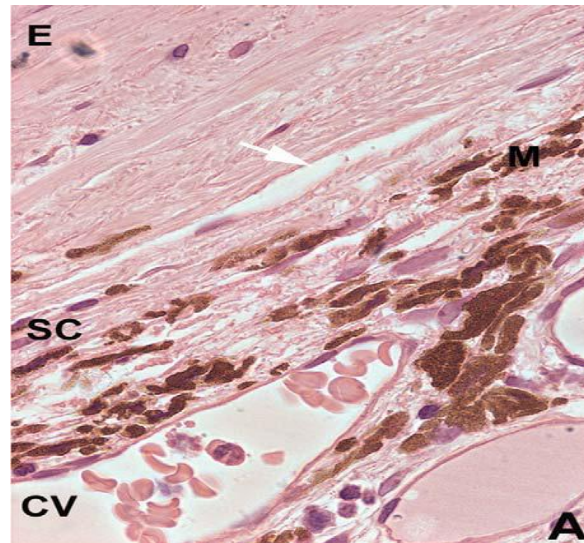
Los *melanocitos*<sup>65</sup> se disponen de forma paralela a la superficie corioidea, entrecruzándose entre las laminillas para formar una malla entrelazada con los fibroblastos que se extiende hacia el estroma corioideo perfilando los vasos sanguíneos. Este pigmento localizado detrás de los fotorreceptores permite absorber la luz desviada que ha pasado a través de la retina. Si esta luz se reflejara hacia el interior del ojo por la esclera, se convertiría en una fuente secundaria de luz, que podría degradar la calidad de la imagen retiniana disminuyendo el contraste y la agudeza visual.

Las *fibras elásticas*<sup>66</sup> de la supracoroides van a formar parte de un sistema de fibras que se distribuyen a modo de red a través de todo el espesor de la coroides. Es en esta red donde se va a insertar el tendón elástico posterior del músculo ciliar. Durante el proceso de acomodación, la red elástica de la coroides se estira, aunque por el momento se desconoce el efecto que esto puede tener sobre el flujo sanguíneo corioideo.

Las *células musculares lisas* se encuentran asociadas a la red de fibras elásticas, así como a terminaciones nerviosas y a células ganglionares, por lo que se supone que pueden estar sujetas a un control nervioso. Debido a que se han encontrado en una mayor proporción en la zona subfoveolar, en la actualidad se está especulando sobre su posible papel en la regulación del estado refractivo ocular mediado por cambios en el grosor corioideo, de tal forma que la contracción de las células musculares adelgazaría la coroides, mientras que su relajación permitiría el engrosamiento corioideo, con el consiguiente movimiento anteroposterior de la retina<sup>67</sup>. Además, entre otras posibles funciones, podría proteger los segmentos externos de los fotorreceptores de la

deformación y el daño durante los movimientos oculares, así como resistir la distensión provocada por la presión intraocular.

Las *fibras nerviosas* <sup>68</sup> de la supracoroides se componen por nervios ciliares largos y cortos que forma haces gruesos de axones agrupados a modo de cintas.



**Figura 10.** Supracoroides humana. A: Corte histológico con tinción de hematoxilina-eosina (H-E). (E: esclera; SC: supracoroides; CV: capas vasculares; Flecha blanca: espacio virtual)

## **B) PROCESO DE CICATRIZACIÓN DEL ESPACIO SUPRACOROIDEO**

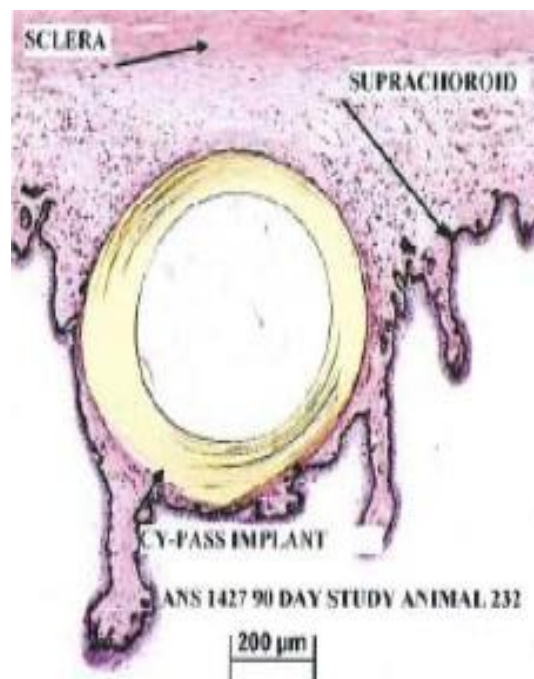
Todo acto quirúrgico supone un traumatismo que desencadena una reacción de cicatrización en el lugar de acción. La colocación de un implante en el espacio supracoroideo, aunque el traumatismo sea mínimo, provoca que se inicie la cascada de cicatrización. Numerosos factores están involucrados en este proceso: la histamina, la serotonina, y las proteínas plasmáticas permiten la formación de un coagulo. Las plaquetas en la etapa inicial promueven la migración celular hacia el espacio transgredido y liberan factores de crecimiento que atraen fibroblastos y favorecen su proliferación. Los fibroblastos se originan en las células mesenquimáticas circulantes y derivan no sólo del tejido supracoroideo sino circundante (subconjuntival y epiescleral). Por tanto mientras más área de tejido sea traumatizado mayor será el proceso de cicatrización.

Además actúan los miofibroblastos, que son fibroblastos modificados con propiedades similares a las de las células musculares lisas y filamentos contráctiles. La contracción

inducida por estas células es máxima a las 4-5 semanas y, con la secreción de colágeno, son las responsables de la formación de una cicatriz.

En un estudio publicado en ARVO 2012<sup>69</sup>, querían valorar la presencia de fibrosis y las diferencias de PIO en dos dispositivos de derivación supracoroideos colocados en conejos. Un dispositivo estaba fabricado en oro (Gold MicroShunt- Solx) y el otro era de polipropileno. El estudio realizado en 10 conejos demostraba una similar eficacia en la disminución de la PIO y mostraba que el dispositivo de oro no producía notable inflamación. Sin embargo, aunque el dispositivo estaba libre de reacción de cuerpo extraño, mostró presencia de fibrosis con una capa de 60 micras en el lado escleral del implante y de 30 micras en el lado de la coroides. Además presentó obstrucción parcial de la luz del tubo.

Otro estudio, realizado en ratas y presentado también en ARVO 2012, demostraba que el Cypass era un dispositivo ocular altamente biocompatible ya que 6 meses después de la cirugía no existían células inflamatorias pero sin embargo sí que describieron la presencia de una fina capa de células de tejido conectivo derivadas del tejido supracoroideo que rodeaba el implante.



**Figura 11:** Microfotografía del área que rodea el implante. El implante está rodeado de una fina capa de células de tejido conectivo<sup>72</sup>.

## **IV. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL GLAUCOMA**

La cirugía en el tratamiento del glaucoma está indicada cuando la PIO no puede mantenerse mediante terapia no quirúrgica a un nivel suficientemente bajo para evitar que empeore la lesión del nervio óptico o la pérdida de campo visual. El glaucoma puede estar mal controlado por varios motivos: el tratamiento médico máximo tolerado por el paciente no es suficiente para descender la PIO, existe progresión del daño en el campo visual o en el defecto de capa de fibras del nervio óptico a pesar de unos niveles de PIO considerados adecuados con tratamiento médico, o el paciente no cumple el régimen farmacológico prescrito.

Las distintas técnicas quirúrgicas de las que disponemos tienen indicaciones diferentes dependiendo del tipo de glaucoma y además, a la hora de tomar una decisión, se debería tener en cuenta otros factores como:

- Edad y estado general del paciente
- La PIO objetivo según el estado del paciente
- Los antecedentes del paciente ( cirugías previas, medicaciones, grado de deterioro visual)
- El perfil de riesgo ( ojo único, profesión del paciente)
- Preferencias y experiencia del equipo quirúrgico
- La opinión del paciente, expectativas y cumplimiento postoperatorio.

### **A) CIRUGÍA CONVENCIONAL DEL GLAUCOMA**

La primera técnica quirúrgica fue descrita por Wecker en 1882 denominándola “cicatriz filtrante”. Desde entonces, se han intentado numerosos procedimientos para crear una fistula entre la cámara anterior y el espacio subconjuntival, una vía que permita sortear a modo de bypass la malla trabecular ya que es la dificultad de la salida del HA el componente común a los pacientes con glaucoma.

#### **A1. Trabeculectomía**

Cairns describió por primera vez la trabeculectomía en 1968<sup>70</sup> y mostró buenos resultados en series de pacientes con glaucoma. Desde entonces la trabeculectomía se ha convertido en el primer procedimiento filtrante y la técnica más utilizada como cirugía del glaucoma. Hasta la fecha, el gold standard de la cirugía del glaucoma es esta técnica debido a su gran eficacia en descenso de PIO y por la baja incidencia de complicaciones postquirúrgicas.

Una trabeculectomía consiste en un procedimiento de filtración controlada que permite que el humor acuoso escape de forma gradual a través de una pequeña apertura en la esclera (colgajo escleral superficial extirpando a continuación en todo su espesor un bloque de tejido esclera que incluye trabeculum y canal de Schlemm) cubierta por un flap delgado de conjuntiva. La acumulación resultante de fluido fuera de la esclera empuja la conjuntiva, delgada y transparente, formando la llamada ampolla. El humor acuoso drena desde esta área hacia las venas y vasos linfáticos.

Aunque el control a largo plazo se consigue con frecuencia, muchos pacientes pueden requerir más terapia o una reoperación, lo que conlleva a mayor riesgo de fracaso<sup>71</sup>.

Más allá, la cirugía filtrante aumenta la posibilidad de que los ojos fágquicos requieran cirugía de catarata.<sup>72</sup> En ojos que hayan tenido cirugía de catarata previa que comprometa la conjuntiva, la tasa de éxito de la cirugía inicial de glaucoma se reduce.

Los agentes antifibróticos se pueden usar intra y postoperatorios para reducir la cicatrización subconjuntival después de la cirugía filtrante, lo que puede provocar el fracaso de la cirugía. El uso de mitomicina C intraoperatoria reduce el riesgo de fracaso tanto en ojos con alto riesgo de fracaso quirúrgico como en ojos que no han tenido cirugía previa<sup>73 74</sup>. La mayoría de los estudios han demostrado una eficacia similar del uso de 5-fluorouracilo<sup>75</sup>.

Sin embargo, el uso de un agente antifibrótico puede también aumentar las complicaciones relacionadas con la ampolla como maculopatía por hipotonía<sup>76</sup>, fugas tardías de la ampolla<sup>77</sup> e infección tardía<sup>78</sup> que se debe contrastar con los beneficios cuando se decida usar o no usar estos agentes.

Las principales complicaciones de la trabeculectomía pueden ser divididas en intraoperatorias o postquirúrgicas tempranas o tardías

*a) complicaciones intraoperatorias:*

- Agujero conjuntival o perforación
- Amputación del flap escleral (total o parcial=
- Hemorragia en cámara anterior: por debajo del flap conjuntiva, coroidea, expulsiva
- Daño al cristalino
- Pérdida vítrea
- Efusión coroidea
- Ciclodíálisis

*b) complicaciones postquirúrgicas tempranas*

- Hipotonía ocular
- Cámara anterior plana o estrecha
- Desprendimiento coroideo: seroso o por hemorragia supracoroidea
- Fugas
- PIO elevada
- Hipema
- Iritis con sinequias posteriores o anteriores
- Formación de catarata
- Dellen
- Pérdida de islote central o temporal de la visión
- Glaucoma maligno

*c) complicaciones postquirúrgicas tardías*

- Disección de la ampolla filtrante a la córnea
- Fuga de la ampolla por ruptura
- Fallo de filtración
- Fibrosis de la ampolla
- Membrana pupilar
- Hipema
- Edema corneal
- Retracción del párpado superior
- Ptosis
- Desprendimiento ciclocoroideo
- Estafiloma escleral
- Oftalmia simpática
- Infección de la ampolla/endoftalmitis



- Catarata
- Glaucoma maligno

## **A2. Esclerectomía Profunda No Perforante (E.P.N.P)**

La esclerectomía profunda es una técnica de cirugía filtrante antiglaucomatosa no perforante, introducida por Zimmerman y cols en 1984 bajo el nombre de “Trabeculectomía no perforante”<sup>79</sup>; posteriormente, otros autores han ido introduciendo diferentes modificaciones de la técnica quirúrgica. En 1989 Fyodorov y cols.<sup>80</sup> propusieron que la disección del plano profundo escleral debería llegar hasta la membrana de Descemet, denominando a esta técnica quirúrgica como “Esclerectomía profunda”. Más tarde Kozlov y cols.<sup>81</sup> añadieron un implante de colágeno en el lecho de la esclerectomía para facilitar el drenaje del humor acuoso.

Esta técnica consiste en la disección de un colgajo escleral superficial y en el lecho obtenido, se diseca otro colgajo escleral profundo procediendo a su resección. Se deja únicamente el plano de la Descemet yuxtalímbica, sin llegar a perforar la cámara anterior. El acuoso filtra a través de esta membrana trabéculo-descemética hacia el lago escleral creado, de allí hacia el canal de Schlemm y al espacio subconjuntival.

La E.P.N.P. pretende minimizar las complicaciones postoperatorias de la trabeculectomía, técnica considerada como el procedimiento quirúrgico filtrante estándar para el glaucoma. Básicamente la E.P.N.P se diferencia de la trabeculectomía en que el mecanismo filtrante del humor acuoso desde la cámara anterior se establece sin apertura de la misma, disminuyendo así todas las complicaciones potenciales de la apertura de la cámara anterior (hipotonías, desprendimientos coroideos, inflamación intraocular, endoftalmitis...).

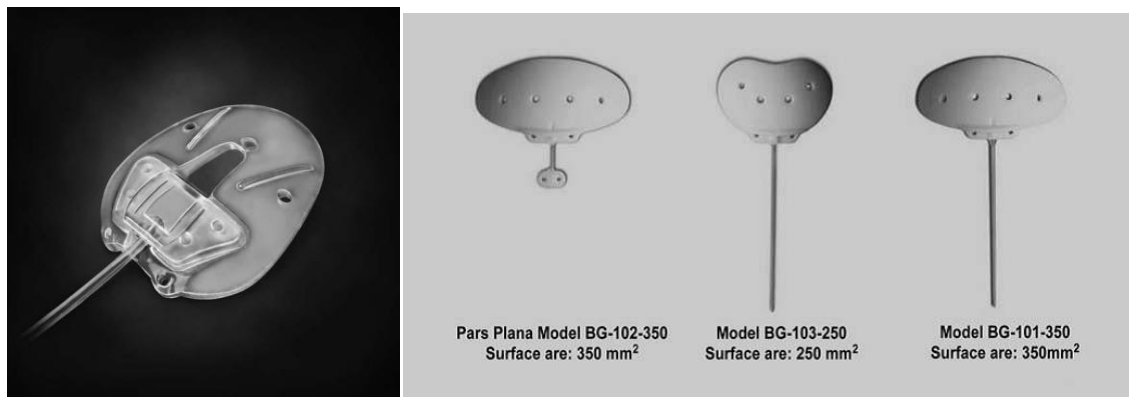
## **A3. Dispositivos de drenaje.**

Distintos dispositivos se han desarrollado para mejorar la filtración derivando el humor acuoso a otro sitio que no sea el limbo, como el espacio subconjuntival. Las válvulas o dispositivos de drenaje para glaucoma que se usan actualmente suelen consistir en un tubo que se coloca en la cámara anterior o en el surco ciliar. El humor acuoso fluye a

través de este dispositivo hasta un reservorio extraocular, que se coloca en la región ecuatorial sobre la esclera. Los dispositivos de drenaje para glaucoma más utilizados son el implante para glaucoma Baerveldt (Abbot Medical Optics. Inc.), el implante valvulado para glaucoma Ahmed (New World Medical) y el implante Molteno (Molteno Ophtalmic Ltd.).

Estos dispositivos pueden clasificarse en dos grandes grupos (figura 12)

- Implantes no restrictivos o dispositivos de restricción al flujo no valvulados: Molteno y Baerveldt
- Implantes restrictivos o dispositivos de restricción al flujo valvulados: Ahmed. Estos implantes regulan el drenaje del humor acuoso permitiendo la salida del mismo sólo cuando la presión de la cámara anterior alcanza un determinado nivel.



**Figura 12:** El dispositivo de Ahmed y los distintos modelos del implante Baerveldt.

Estos dispositivos suelen reservarse para casos complicados de glaucoma en los que ha fracasado una cirugía filtrante convencional o es probable que falle. Las principales indicaciones son:

- Fracaso de una trabeculectomía con antifibróticos
- Uveítis activa
- Glaucoma neovascular
- Conjuntiva inadecuada, que ha sufrido traumatismos graves o cirugías amplias previas
- Afaquia

Esta cirugía obtiene buenos resultados pero estos implantes comparten muchas de las complicaciones asociadas a la cirugía filtrante convencional además de que puedan aparecer problemas específicos de esta cirugía. Las complicaciones habituales son:

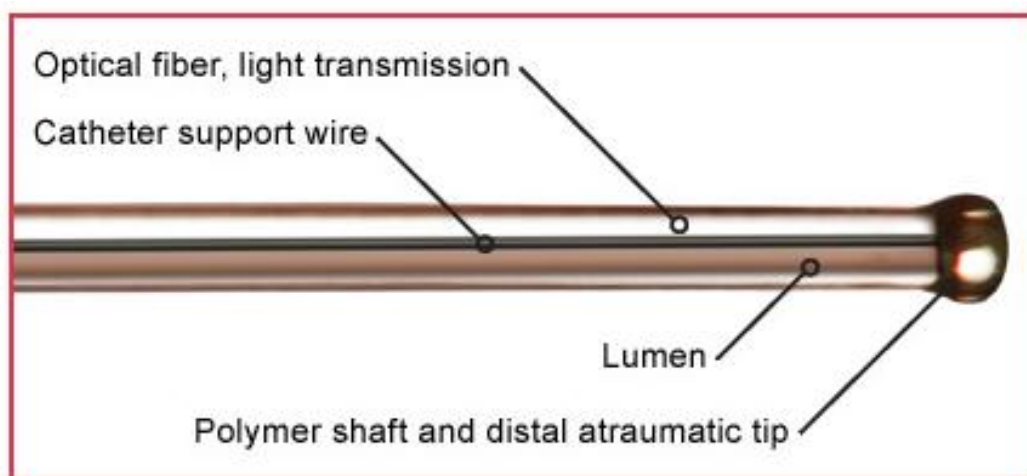
- Hiperfiltración precoz con aplanamiento de la cámara y atalamia
- Contacto tubo-córnea con daño endotelial
- Trastornos de la motilidad ocular
- Oclusión del tubo
- Exposición o erosión del tubo
- Migración de la placa

## **B) ALTERNATIVAS EN CIRUGÍA AB-EXTERNO**

### **B1. Canaloplastia**

Durante el renacimiento de las técnicas no perforantes para el tratamiento del glaucoma, hacia los años 80 y 90, se desarrolló la viscocanalostomía. Con esta técnica se conseguía reducir de forma eficaz la PIO, a la vez que se limitaban las complicaciones asociadas a la trabeculectomía<sup>82,83</sup>. Sin embargo, numerosos estudios clínicos demostraron una mayor reducción significativa de la PIO media con la trabeculectomía, especialmente si se empleaban antimetabolitos<sup>84,85</sup>. Otra cuestión que estaba patente era la necesidad de una goniopunción con láser Nd:YAG para conseguir estos resultados en la mayoría de los pacientes<sup>86</sup> (en torno al 70% según las distintas series). Por todo ello esta técnica cayó en desuso en la última década.

Los recientes avances en la tecnología han permitido el desarrollo de un microcatéter flexible de 250 µm con una punta iluminada (*iTrack*, *iScience Interventional*, Menlo Park, California, USA) que pasa a través del canal de Schlemm (Figura 13).



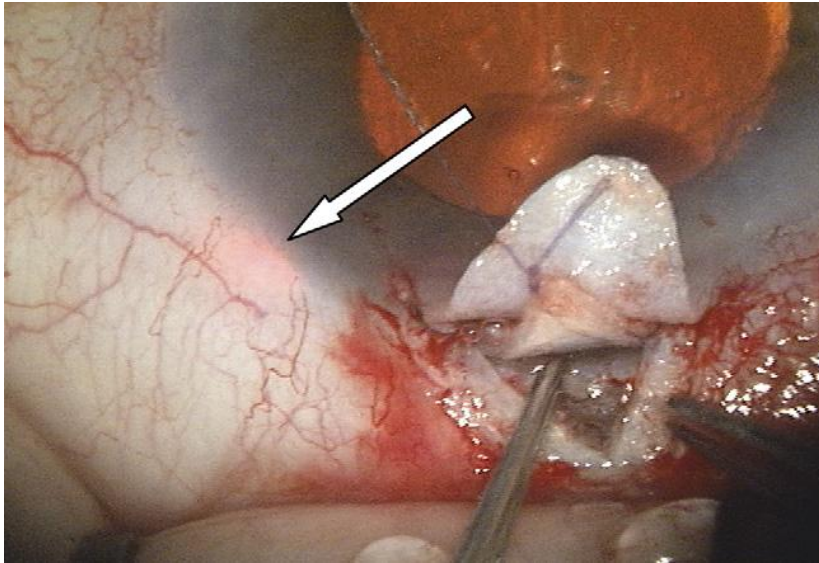
**Figura 13.** Punta del microcatéter empleado en la canaloplastia<sup>87</sup>

La aparición de este microcatéter junto a los avances en técnicas de imagen con ultrasonidos y en viscolásticos ha permitido el desarrollo de la Canaloplastia. Ésta consiste básicamente en la viscodilatación y sutura circunferencial de tensión con Prolene 10-0 del canal de Schlemm (al igual que la viscocanalostomía) con la ayuda del microcatéter y de ultrasonidos intraoperatorios. Se ha desarrollado un equipo de ultrasonidos específico para esta técnica, el *iUltrasound* (*iScience Interventional*), que con una resolución de 80 MHz, permite el escaneo de alta resolución de la cámara anterior del ojo a 5-7 imágenes por segundo. Permite la precisa localización del canal de Schlemm antes y durante la cirugía, así como la visualización y confirmación directa de los hallazgos postoperatorios esperados, en concreto la dilatación del canal de Schlemm.

La canaloplastia reduce la PIO facilitando el drenaje del HA al dilatar el canal de Schlemm. Se argumenta que la sutura de tensión actúa aumentando la permeabilidad de la malla trabecular de forma similar a como lo hace la pilocarpina, es decir, modificando el tono del músculo ciliar.

La técnica quirúrgica fue descrita hace varios años<sup>88</sup>. Comienza disecando un flap escleral superficial seguido de uno profundo, cuya disección prosigue hasta alcanzar una profundidad cercana al cuerpo ciliar-coroides, para buscar posteriormente el techo del canal de Schlemm que se elimina. El siguiente paso es disecar la luz del canal e introducir viscoelástico para favorecer una fácil entrada del microcatéter. Se continúa la disección del flap escleral profundo hacia delante, llegando a córnea clara para exponer un pequeño segmento de la Descemet, creando una ventana trabeculo-descemética. Es entonces cuando canalizamos el canal 360° con el microcatéter *iTrack*.

La punta del mismo se ilumina usando un sistema de iluminación basado en un láser diodo (*iLumin*, *iScience Interventional*, Menlo Park, California, USA) (Figura 14)



**Figura 14:** Cateterización del canal de Schlemm. La flecha indica la punta iluminada, visible a través de la esclera<sup>88</sup>.

Se enlaza una sutura de Prolene 10-0 al cabezal del catéter y se retira lentamente éste, inyectando viscoelástico de alta densidad en el canal cada dos horas de movimiento de salida. Posteriormente se debe tensar la sutura de Prolene, para producir distensión interna de la malla. Ésta puede ser verificada durante la cirugía empleando el sistema de ultrasonidos ya reseñado. Después de conseguir una buena tensión de las suturas, se corta el flap profundo, dejando un lago escleral, y se sutura el flap superficial de forma similar a como se hace en la cirugía filtrante.

Las complicaciones intraoperatorias descritas en la primera serie<sup>88</sup> incluyeron imposibilidad de conseguir canalizar los 360° del canal de Schlemm (12% de los pacientes), imposibilidad de introducir la sutura de tensión (21%), formación de ampolla inadvertida (19%) y conversión intraoperatoria a trabeculectomía (4%). Se reportaron complicaciones postoperatorias en el 16% de los pacientes, siendo el hipema (3%) y los picos tensionales postquirúrgicos (3%) los más frecuentes.

## B2. Gold Micro Shunt (GMS)

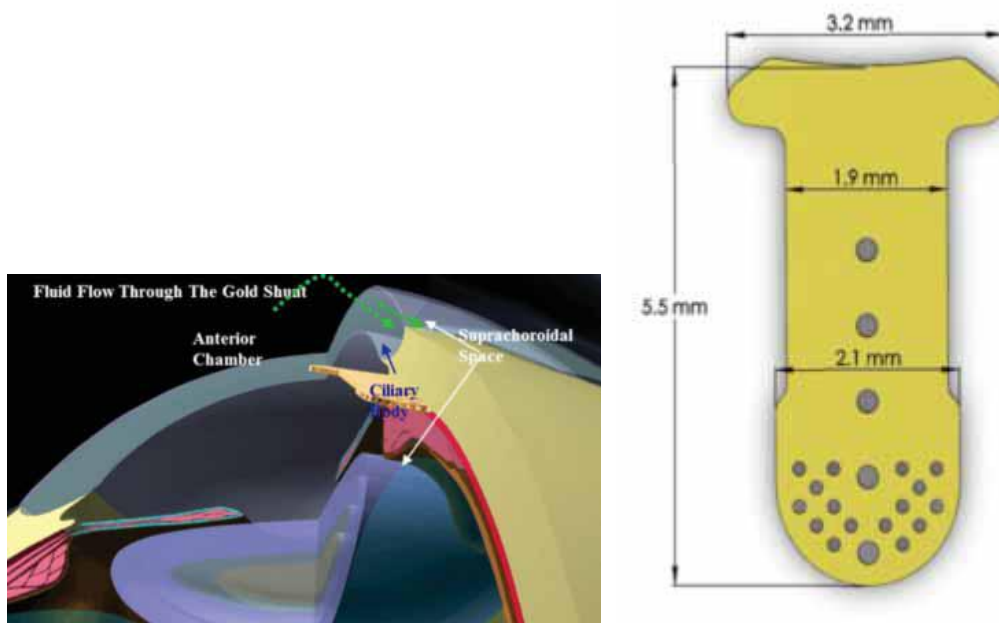
Con un interés mayor hacia la vía de drenaje alternativa del humor acuoso, la vía uveoescleral, la tecnología está desarrollando dispositivos cuyo objetivo sea fomentar la salida natural del humor acuoso en el ojo hasta conseguir resultados similares a la trabeculectomía sin las complicaciones asociadas. En este contexto se desarrolló el Gold Micro Shunt (Solx, Inc, Waltham, Massachussets)

El diseño de este dispositivo se basó en dos observaciones:

- La primera de ella se sacó a partir de las investigaciones sobre el flujo uveoescleral en monos que mostró que la presión en el espacio supracoroideo era siempre negativa cuando se comparaba con la presión en la cámara anterior. Emi et al <sup>89</sup> en su estudio sobre los monos *cynomolgus* describieron que un cambio en la PIO producía un cambio correspondiente en el espacio supracoroideo cuando la cámara anterior y el espacio supracoroideo estaban conectados por canalización. Plantearon la hipótesis de que un dispositivo conectando esos dos espacios sería capaz de sacar provecho de ese gradiente negativo para disminuir la PIO sin crear una ampolla
- La segunda observación pertenece a un joyero al cual le extrajeron una pieza de oro del ojo después de 10 años<sup>90</sup>. Un análisis de laboratorio mostró que el metal estaba libre de proteínas y células. Este descubrimiento sugirió que el oro, optimizado, podría ser un buen material biocompatible para un implante minimizando las alteraciones relacionadas con la cicatrización.<sup>91</sup>

El GMS es un dispositivo de drenaje plano, no valvulado, hecho de oro de 24K. El dispositivo mide 3,2 mm de ancho y 5,2 mm de longitud y tiene 44 micras de espesor. Tiene una forma rectangular con bordes redondeados y unas finas lengüetas en el extremo distal para anclar el dispositivo en el espacio supracoroideo. El extremo proximal proporciona la entrada para el humor acuoso; el extremo distal proporciona un drenaje a través de unos microcanales del fluido de la cámara anterior al espacio supracoroideo. El diseño actual contiene 19 túbulos de los cuales 9 están abiertos y 10 cerrados.

El extremo posterior del dispositivo contiene una cuadrícula de 117 agujeros de 110 micras de diámetro en cada lado del implante para permitir que el fluido fluya desde el dispositivo. En el extremo anterior hay 60 agujeros de 100 micras de diámetro. El extremo proximal dispone 12 canales laterales adicionales de 50 micras para permitir un aumento del flujo. (Figura 15)



**Figura 15:** Esquema del dispositivo Gold MicroShunt y de su mecanismo de acción.

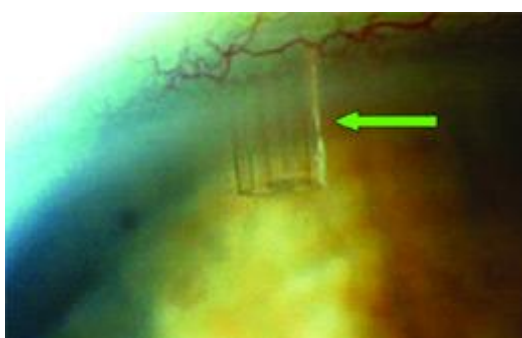
La técnica de implantación se realiza bajo anestesia local. Tras la colocación de una sutura de tracción en el recto superior se realiza un colgajo conjuntival con base en el fórnix conjuntival y se realiza cauterización de los vasos episclerales. Posteriormente se realiza una incisión escleral de espesor completo a 2 mm del limbo para exponer el espacio supracoroideo. Después de la colocación de un mantenedor de cámara anterior a través de una paracentesis periférica, se entra en cámara anterior a un plano del 90% del espesor de la esclera con una cuidadosa disección para evitar la ciclodíálisis. La disección se continuó posteriormente en el espacio supracoroideo de 2 a 3 mm utilizando una espátula roma.

A continuación, el segmento anterior del GMS se introdujo en la cámara anterior y el segmento posterior se colocó en el espacio supracoroideo, asegurándose que el implante quedara visible 1 o 1,5 mm en la cámara anterior. En caso de fuga en la disección escleral se puede utilizar sutura de nylon 10-0 para cerrar la herida.

Las posibles complicaciones asociadas a esta técnica son la exposición del implante, la formación de sinequias, hipema...

### **B3. Implante intracanalicular Eyepass®**

El implante de cirugía de glaucoma Eyepass® (Glaukos® Corporation, California, USA) es un doble tubo de silicona de 6 mm de longitud unido en un extremo, lo que le confiere forma en Y. Tiene un diámetro interno de 125 µm y uno externo de 250 µm, con lo que el tubo es lo suficientemente estrecho como para ajustarse en el canal de Schlemm. El microtubo conecta la luz del canal de Schlemm con la cámara anterior (Figura 16) y es insertado en el canal mediante un abordaje ab-externo.



**Figura 16.** Apariencia del Eyepass en la cámara anterior<sup>92</sup>

Estudios experimentales iniciales in vitro demostraron la compatibilidad del implante con la anatomía del ángulo camerular, respetando la pared interna del canal de Schlemm<sup>93</sup>.

La técnica quirúrgica fue descrita en la primera serie de casos<sup>94</sup>, por Spiegel y col. Se realiza una incisión conjuntival base en fórnix, seguida de cauterización de vasos sangrantes. Posteriormente se realiza un flap escleral superficial de unos 4x4 mm hasta córnea clara, seguida de una incisión radial lineal posterior a la córnea bajo el flap, que se continúa hasta localizar el canal de Schlemm. Una vez localizado, se abre el techo del canal con unas tijeras de Vannas y se introduce una cánula de viscocanalostomía alrededor de 5 mm para asegurar una buena apertura del canal. Se bisela un extremo del tubo de silicona y se introduce unos 5 mm en el canal de Schlemm. Posteriormente se bisela el otro extremo del tubo y se realiza una incisión corneal anterior a la malla trabecular con una aguja de 27G, introduciendo el tubo por la incisión en la cámara anterior. En los casos iniciales se aseguró el tubo con una sutura de Nylon 10/0 a la esclera adyacente. La cirugía finaliza con la sutura del flap escleral y conjuntival.

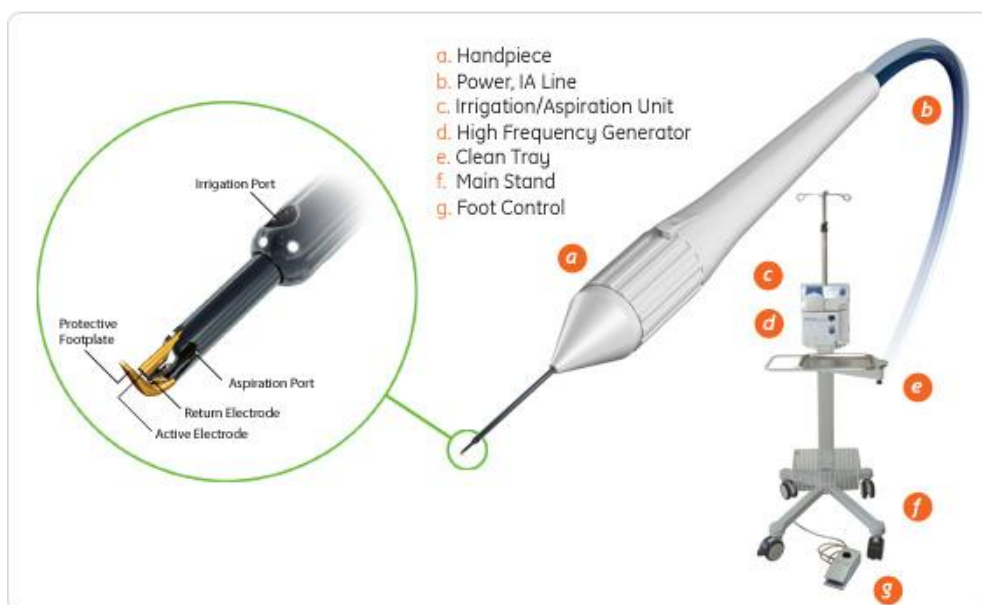


## C) ALTERNATIVAS QUIRÚRGICAS AB INTERNO

### C1. Trabectome

Este proceso es una trabeculotomía ab interno usando un microelectrocauterio capaz de ablacionar la malla trabecular y la pared interna del canal de Schlemm sin dañar los tejidos circundantes. Este nuevo instrumento se denomina Trabectome (NeoMedix Inc, Tustin, California, USA) (Figura 17) y permite emplear esta técnica en ojos fáquicos o pseudofáquicos, y se puede combinar con cirugía de catarata.

Esta destrucción de la malla trabecular es la clave que permite el paso directo del humor acuoso desde la cámara anterior evitando la resistencia interpuesta por la malla trabecular. Éste proceso restaura la vía natural de drenaje del ojo sin necesidad de ningún implante ni dispositivo



**Figura 17.** Consola, pedal y pieza de mano del Trabectome<sup>95</sup>

La cirugía comienza rotando la cabeza del paciente hacia el lado opuesto del ojo a intervenir. Se realiza una incisión en córnea clara temporal de 1,6-1,8 mm y se rellena la cámara anterior con viscoelástico. Posteriormente se introduce la pieza de mano del Trabectome en el ojo. Para realizar la cirugía se requiere visualización directa del ángulo, para lo que se recomienda el empleo de una lente de gonioscopia, en concreto una modificada del modelo Swann-Jacob, el gonioprisma de Trabectome (Ocular Instruments, Bellevue, WN, USA). Posteriormente se ablaciona una banda de malla trabecular y pared interna del canal de Schlemm con la punta de electrocauterio de la pieza de mano. Con esto se consigue el drenaje directo del HA hacia el canal de Schlemm. El terminal aspira además los restos de tejido, reduciendo el estímulo inflamatorio que puede favorecer la cicatrización. Generalmente se realiza en 90-120° del ángulo nasal<sup>96</sup>. No se sabe con exactitud si aumentar el tamaño de resección ayuda en bajar aun más la PIO, aunque estudios preliminares muestran mala correlación entre el tamaño del arco resecado y los resultados tensionales<sup>97</sup>.

La complicación más frecuente tras el procedimiento es la presencia de un hipema transitorio (presente en aproximadamente el 80% de los pacientes), que se aclara en pocos días. Otras complicaciones son raras con esta técnica, aunque se han descrito iridodiálisis, ciclodíálisis y picos tensionales.

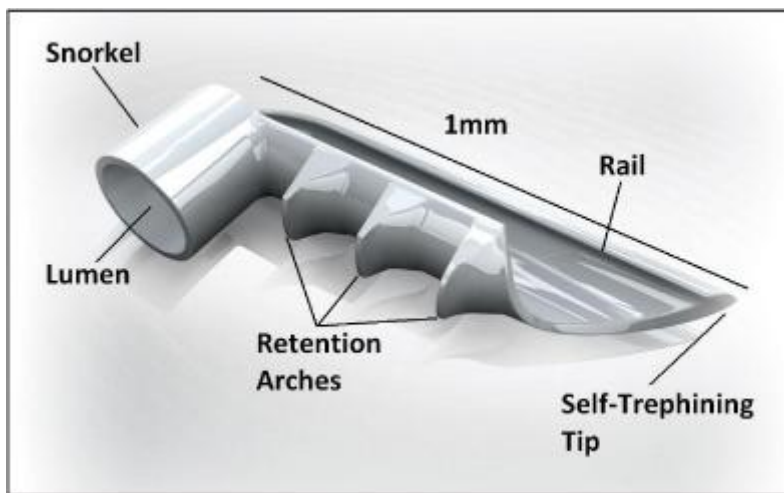
El Trabectome fue aprobado por la FDA para el tratamiento quirúrgico del glaucoma en 2004<sup>98</sup>.

## **C2. Micro-implante trabecular iStent**

El concepto quirúrgico en el que se basa el iStent (Glaukos® Corporation, California, USA) es crear una conexión estable entre la cámara anterior y el canal de Schlemm mediante un abordaje ab-interno, dejando intacta la conjuntiva.

El implante trabecular Glaukos® tiene forma de L y unas dimensiones aproximadas de 1.0 mm de longitud y 0.5 mm de anchura (Figura 18), lo que le convierte en el instrumento más pequeño jamás implantado en el ojo. Su diámetro externo es de 180 micras, diseñado para encajar en la luz del canal de Schlemm (que tiene un diámetro medio de 276 micras en ojos normales y de 261 micras en ojos de pacientes con

glaucoma primario de ángulo abierto<sup>99</sup>). La porción más larga de la L es la que se introduce en el canal de Schlemm, y está unida a la porción corta, que a modo de periscopio, está diseñada para atravesar la malla trabecular y conectar con el segmento anterior. La porción alargada, la del canal, es curva y se dispone con la cara convexa contra la pared interna del canal, lo que evita el contacto con la pared externa del canal y los orificios de los canales colectores que penetran por dicha pared externa. La porción distal de esta porción está biselada y afilada para facilitar la penetración en el tejido de la malla trabecular. En la superficie externa presenta tres resaltes que impiden el movimiento del implante una vez insertado. El peso del implante es de aproximadamente 0.1 mg.



**Figura 18.** iStent Glaukos® (Cortesía de Glaukos® Corporation)

El implante se presenta colocado en la punta de un aplicador estéril con un botón que permite liberar el iStent

El iStent está fabricado en Titanio y rodeado de una capa de heparina, que permite un mejor paso del humor acuoso a través de la luz del stent.

La biocompatibilidad del **titanio** ha sido ampliamente demostrada y es un material usado en numerosas especialidades médicas. Presenta un buen número de propiedades deseables para aplicaciones oftalmológicas, entre las que se incluyen: baja densidad, gran resistencia, buena maleabilidad, excelente biocompatibilidad y resistencia a la corrosión. Existen antecedentes del empleo de titanio en instrumental oftalmológico:

- El titanio se empleó durante un breve espacio de tiempo, a finales de los años 70, como material para los hápticos de lentes intraoculares. Su uso fue abandonado, no

por problemas de biocompatibilidad, sino por los problemas de diseño y la rugosidad del material empleado<sup>100,101</sup>.

- Se ha reportado el empleo del titanio como material para la fabricación de queratoprótesis<sup>102</sup>.

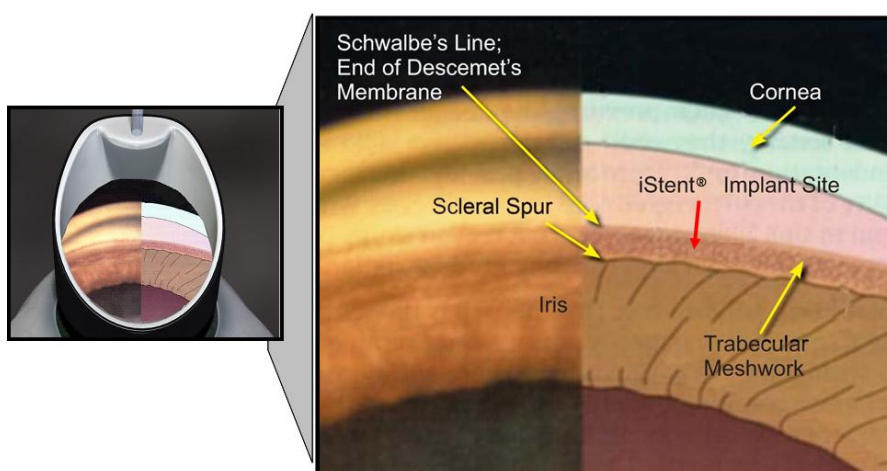
- Se han desarrollado también chinchetas retinianas de titanio, que pueden asegurar la retina durante la cirugía del desprendimiento de retina, permaneciendo en el ojo de forma permanente<sup>103</sup>.

Además la existencia de partículas de titanio en el iris y la cámara anterior de pacientes tras una facoemulsificación es muy común. Varios artículos concluyen que su presencia no resulta en manifestaciones clínicas o complicaciones<sup>104,105</sup>.

El uso de una capa de **heparina** rodeando instrumental médico está muy extendido. Se emplea como anticoagulante para la prevención de la trombosis y el embolismo en numeroso instrumental empleado en cirugía cardíaca y vascular<sup>106</sup>. También se ha empleado en implantes intraoculares. La lente CeeOn<sup>®</sup>, de Pharmacia, está recubierta de una capa de heparina. Esta lente recibió la autorización de la FDA estadounidense en 1998 y la autorización de la Unión Europea años antes.

Sin embargo, el principal propósito del empleo de una capa de heparina en el implante trabecular Glaukos<sup>®</sup> es mejorar la humedad de la superficie del implante, sobre todo la luz, para promover el paso de humor acuoso de la cámara anterior del ojo a través del dispositivo hasta el canal de Schlemm tras su implante. La cantidad de heparina empleado es mínima y no es siquiera visible bajo microscopia óptica o electrónica. El grosor de la capa de heparina se sitúa en unos pocos angstroms. Además, el tamaño del implante trabecular Glaukos<sup>®</sup> es muy pequeño, por lo que su área total es de tan solo 0.90 mm<sup>2</sup>. Si asumimos un grosor de la capa de heparina de una micra (que en realidad supera en mucho al grosor real), obtenemos un volumen de heparina de aproximadamente 9 x 10<sup>-7</sup> cm<sup>3</sup> ó 9 x 10<sup>-4</sup> mg de heparina, asumiendo una concentración del 100% y una densidad de 1. La actividad de la heparina incluida en el polvo que se emplea para el recubrimiento del implante trabecular Glaukos<sup>®</sup> es de aproximadamente 65 U/mg, por lo que la actividad de heparina introducida en el cuerpo es de 0.06 unidades, lo que en términos de potencial absorción sistémica es un número despreciable frente al mínimo de 5000 o más unidades que se emplean por vía sistémica en su indicación anticoagulante.

La técnica quirúrgica comienza girando la cabeza del paciente 45° hacia el lado opuesto del ojo intervenido y se bascula el cabezal del microscopio quirúrgico 30°, procedimiento idéntico al empleado para realizar una goniotomía. Se realiza una incisión en córnea clara (si el implante es el único procedimiento basta con una incisión de 1.5 mm; en caso de hacerse de forma combinada con una facoemulsificación, se puede emplear la incisión principal de dicha cirugía). Se inyecta acetilcolina intracamerular para contraer la pupila y se rellena la cámara anterior con viscoelástico cohesivo. Posteriormente se introduce el aplicador por la incisión corneal, atravesando la cámara anterior hacia el lado nasal de la malla trabecular. En ese momento, se coloca un gonioscopio para obtener una buena visualización del ángulo (Figura 19)



**Figura 19:** Visualización del ángulo camerular con la gonio-lente de Swan-Jacob y lugar de implante del iStent (Cortesía Glaukos® Corporation)

Una vez localizado el lugar de la inserción, se introduce la punta del implante (biselada) en la malla trabecular y se libera el implante con el botón del aplicador. La existencia de un pequeño reflujo de sangre procedente del canal de Schlemm por la luz del implante es frecuente. Una vez liberado el implante, se debe confirmar la correcta colocación del mismo, ayudándonos, si es necesario, de la punta del aplicador.

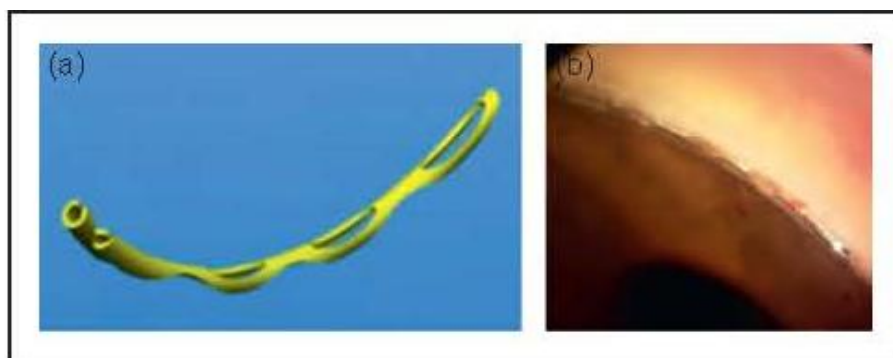
Un primer estudio in vitro demostró la eficacia del iStent Glaukos® en segmentos anteriores humanos cultivados<sup>107</sup>, pues se conseguía una reducción de la PIO experimental del 42% con un solo stent, lo que significa un aumento de salida de HA del 84%. La implantación de más stent de forma secuencial conseguía bajadas adicionales de PIO, pero no significativas respecto a la conseguida con el primero. En

alguno de los ojos en los que se implantaron 3 stent se realizó una resección de la malla trabecular restante, resultando en un descenso adicional de PIO del 47%, lo que indica que incluso 3 stent no consigue evitar toda la resistencia del sistema malla trabecular-canal de Schlemm.

### C3. Hydrus®

El fabricante del implante Hydrus®, (Ivantis Irvine, California) lo describe como un “andamio intracanalicular”. Es dispositivo está hecho de nitinol, aleación biocompatible utilizado en muchos dispositivos médicos implantables, que le confieren una gran elasticidad.

El Hydrus® se coloca en el interior del canal de Schlemm durante la cirugía de cataratas utilizando las incisiones de cataratas; así permite aumentar el flujo de salida del humor acuoso eludiendo la red trabecular y mediante la dilatación del canal. El dispositivo tiene una longitud aproximada de 8 mm en total y avanza a través del canal de Schlemm una distancia de aproximadamente 3 horas de reloj en cuadrante nasal (figura 20). Su efecto consiste en una teórica reconstrucción del canal a la vez que tensa la malla trabecular aumentando el flujo de salida de humor acuoso.



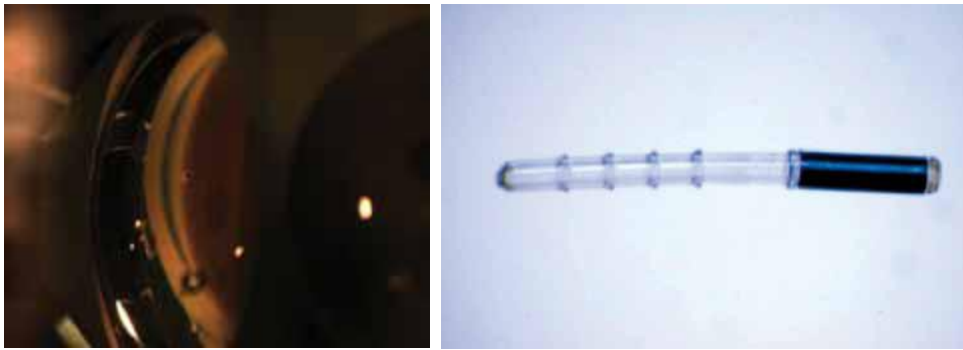
**Figura 20:** Implante Hydrus® y su localización en la malla trabecular

### C4. iStent Supra

Glaukos Corporation ha diseñado un nuevo dispositivo, el Glaukos Suprachoroidal Stent Model G3 que recibió en junio 2012 la aprobación de la FDA para el tratamiento de los glaucomas incipientes o moderados al tiempo que la cirugía de cataratas. Se está llevando a cabo actualmente un ensayo clínico, fase III,

multicéntrico, prospectivo para ver su seguridad y eficacia en el tratamiento del glaucoma.

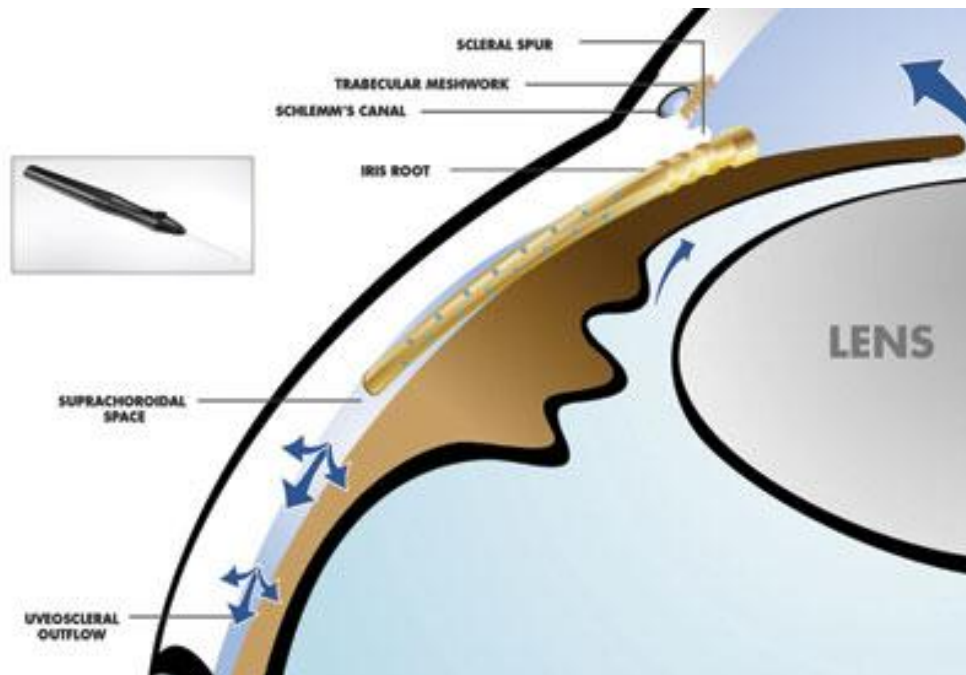
Su mecanismo es totalmente diferente a los dispositivos de primera generación que diseñó la casa Glaukos. Los primeros actúan sobre la malla trabecular; este nuevo implante permite la salida del humor acuoso desde la cámara anterior hacia el espacio supracoroideo. (Figura 21)



**Figura 21** iStent Supra (cortesía Glaukos®).

#### C5. Cypass

El CyPass (Transcend Medical, Menlo Park, California) es un dispositivo supraciliar diseñado para crear una ciclodiálisis controlada hacia el espacio supracoroideo. El dispositivo es un tubo que mide 6,35 mm de largo con un diámetro exterior de 0,51 mm; está hecho de un material de poliimida similar al utilizado en los hápticos de las lentes intraoculares, y se puede colocar a través de una incisión corneal de 1,5-mm, vía ab-interno. Se inserta con un alambre guía con una punta especial que separa el iris desde el espolón escleral, el dispositivo se inserta en la hendidura que se crea. Una vez en su lugar, las aberturas a lo largo de toda la longitud del tubo permiten acuoso fluya hacia fuera. (Figura 22)



**Figura 22:** Cypass y su mecanismo de acción

## **V. EFECTO DE LA CIRUGÍA DE CATARATA SOBRE LA PIO**

La cirugía de catarata es, de lejos, el procedimiento quirúrgico más realizado hoy en día en el mundo, y la facoemulsificación es cada día más empleada<sup>108</sup>. A pesar de que los resultados visuales y refractivos de la catarata han sido bien estudiados, los cambios concomitantes originados en la anatomía y fisiología de la cámara anterior permanecen menos claros, existiendo poca información sobre la dinámica del HA tras una facoemulsificación<sup>109</sup>. Se ha descrito, y se acepta sin controversia, que la cirugía de cataratas produce un descenso medio de la PIO; existe mucha más controversia sobre la magnitud de tal descenso y su significación clínica<sup>110</sup>. Todo ello es especialmente relevante en pacientes con glaucoma, pues en ocasiones es necesario realizar una cirugía para su control, y tal cirugía puede realizarse de forma aislada o asociada a la cirugía de la catarata. Conocer cómo se va a comportar la PIO tras una facoemulsificación en aquellos pacientes con catarata y glaucoma puede ser vital para un correcto manejo de la enfermedad.



#### A) Descensos de la PIO tras cirugía de cataratas en pacientes no glaucomatosos

El efecto que sobre la PIO tiene la cirugía de cataratas ha sido ampliamente estudiado desde hace muchos años. No hay evidencia de que los importantes avances en la técnica quirúrgica acontecidos en los últimos años tengan impacto en el curso de la PIO tras la cirugía.

Numerosos estudios han analizado el descenso de la PIO tras cirugía de cataratas en pacientes no glaucomatosos. Se han reportado descensos variables, en un rango entre 0.63 y 2.5 mmHg, lo que evidencia las diferentes técnicas recogidas, así como distintos tiempos de seguimiento<sup>111,112</sup>. Los estudios más recientes encuentran un descenso medio entre 1.5 y 2 mmHg<sup>113</sup>, sin hallarse cambios en la curva diurna de PIO tras la facoemulsificación<sup>114</sup>. Parece existir variabilidad en la respuesta tensional tras la cirugía. Así, se ha publicado recientemente un índice para predecir el grado de bajada de la PIO que se basa en la PIO preoperatoria y la profundidad de cámara anterior<sup>115</sup>. Con ambos parámetros se obtiene un ratio (IOP medida en mmHg/ profundidad de cámara anterior en mm). En ese estudio, todos los pacientes con un ratio superior a 7 alcanzaron un descenso tensional de al menos 4 mmHg. Se determinó una relación directamente proporcional entre la PIO preoperatoria y el descenso de PIO tras la cirugía, mientras que el aumento de profundidad de la cámara anterior (que fue de 1.10 mm de media) era inversamente proporcional a la profundidad preoperatoria. Se encontró, asimismo, una relación inversa entre el descenso de la PIO y la profundidad de cámara anterior previa.

#### B) Descensos de la PIO tras cirugía de cataratas en pacientes con glaucoma

Numerosos estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado de forma consistente en los últimos años reducciones de PIO tras la cirugía de cataratas en pacientes con glaucomas de todo tipo. Se ha encontrado una enorme variabilidad en la magnitud del descenso de la PIO, posiblemente relacionada, al menos en parte, con la anatomía angular preoperatoria. Aunque es de esperar una mayor reducción en pacientes con ángulos parcial o totalmente cerrados, los mecanismos de reducción de la PIO en pacientes con glaucoma permanecen poco claros. Conocer con exactitud el estado del ángulo antes de la cirugía puede aumentar la capacidad del cirujano de prever el curso de la PIO en el postoperatorio, y para ello puede valerse, además de la gonioscopia, de OCT de segmento anterior o BMU.

- Glaucoma primario de ángulo abierto

Los resultados de diversos estudios parecen indicar que el descenso de PIO obtenido en pacientes con GPAA es mayor que el que acontece en pacientes sin glaucoma. En 2002, se publicó un metaanálisis que incluía 40 estudios y casi 5000 pacientes con GPAA<sup>116</sup>. En él se concluyó que la cirugía de catarata consigue una reducción de la PIO de entre 2 y 4 mmHg, pero que una fuerte evidencia para un control a largo plazo de la PIO solo se encontraba en pacientes que habían recibido una cirugía combinada (trabeculectomía- catarata). En cuanto a la pseudoexfoliación, se ha descrito mayor bajada de la PIO en pacientes con síndrome pseudoexfoliativo sin glaucoma que en pacientes normales tras cirugía de cataratas<sup>117</sup>. Se ha reportado recientemente relación entre el descenso de la PIO tras cirugía de catarata en pacientes con pseudoexfoliación (con glaucoma o sin él) y los valores de PIO preoperatorios<sup>118</sup>, al igual que se ha descrito en pacientes normales<sup>114</sup>. Otro artículo, que incluía pacientes normo e hipertensos, determinó la bajada media de la PIO en diferentes grupos de pacientes agrupados según la PIO previa a la cirugía (Tabla 3)<sup>119</sup>.

<b>PIO PREVIA A LA CIRUGÍA (mmHg)</b>	<b>CAMBIO TENSIONAL MEDIO (mmHg)</b>
23-31	↓ 6.5
20-22	↓ 4.8
18-19	↓ 2.5
15-17	↓ 1.6
9-14	↑ 0.2

**Tabla 3.** Cambios en PIO tras cirugía de cataratas según PIO previa<sup>119</sup>

Parece existir una evidencia creciente de que la cantidad de descenso de la PIO tras la cirugía de cataratas está en relación con el nivel de PIO preoperatorio. Aunque este fenómeno parece lógico y está fundamentado por numerosos artículos, no debemos

desdeñar la importancia del fenómeno estadístico conocido como regresión a la media, definido como la tendencia de una medición extrema a presentarse más cercana a la media en una segunda medición<sup>120</sup>. La PIO varía sustancialmente alrededor de la media en la mayoría de los pacientes, sobre todo en aquellos con niveles tensionales elevados, y numerosas tomas de PIO basal deberían realizarse para entender por completo el efecto de cualquier terapia dirigida a reducir la PIO. Por lo general, el número de tomas basales de PIO no se especifica en muchos de los artículos publicados a este respecto, lo que puede influir en los resultados esperados<sup>110</sup>.

- Glaucoma crónico de ángulo cerrado

Se ha reportado una reducción de PIO algo mayor tras la cirugía de cataratas en pacientes con GCAC, relacionado con el mayor nivel de PIO preoperatorio y el efecto beneficioso derivado de la apertura del ángulo camerular tras la cirugía. Hayashi y colaboradores<sup>121</sup> estudiaron el efecto de la cirugía de catarata en pacientes con GPAA y GCAC, objetivando descensos tensionales, tanto absolutos como porcentuales, superiores en el grupo con GCAC, que alcanzaba en mayor medida el control de la PIO a los 2 años de seguimiento (91.9% vs 72.1%), permaneciendo sin tratamiento el 40.5% de los ojos con GCAC frente al 19.1% de ojos con GPAA. También se ha descrito un control tensional similar en pacientes con GCAC intervenidos de catarata de forma aislada o combinada con trabeculectomía, aunque el segundo grupo requería menor número de colirios, con un seguimiento medio cercano a 5 años<sup>122</sup>.

- Glaucoma agudo de ángulo cerrado

Hace 2 años, Lam y colaboradores publicaron un artículo prospectivo en pacientes que presentaban un ataque agudo de glaucoma. Una vez controlada la tensión con tratamiento farmacológico, los pacientes eran divididos en dos brazos de tratamiento. En uno eran intervenidos de catarata mediante facoemulsificación y en el otro brazo se realizaba un iridotomía láser. Se encontró mejor control de la PIO en el grupo de facoemulsificación, con menos picos tensionales, mejores niveles de PIO con 18 meses de seguimiento y menor necesidad de tratamiento tópico<sup>123</sup>. Los autores recomiendan especialmente tal cirugía en pacientes con catarata y PIO inicial mayor de 55 mmHg, pues tales tensiones iniciales se asocian con más probabilidad de nuevos picos tensionales tras la iridotomía.

En definitiva, el verdadero valor de la cirugía de la catarata sobre el descenso tensional parece estar influenciado por factores propios del paciente como la anatomía angular. Así, se encuentran descensos de PIO más importantes en pacientes con GCAC y GAAC. Los mecanismos que producen descenso de la PIO tras cirugía de catarata en pacientes con ángulo abierto permanecen poco claros, y se ha implicado incluso una respuesta de estrés en la malla trabecular tras la facoemulsificación como uno de ellos<sup>124</sup>.

## **C) GLAUCOMA, CATARATA Y ENDOTELIO CORNEAL**

### **A) EL ENDOTELIO CORNEAL**

- Morfología del endotelio corneal

El endotelio corneal es una monocapa de células aplanadas hexagonales situada en la superficie posterior de la córnea y en contacto directo con el humor acuoso. Son células con citoplasma de aspecto cuboidal. El hexágono es la forma dominante, pues al ser casi circular permite cubrir el plano endotelial, manteniendo el perímetro celular total y reduciendo el espacio intercelular<sup>125</sup>.

La célula endotelial humana típica es de 4 a 6  $\mu\text{m}$  de grosor y unas 18-20  $\mu\text{m}$  de diámetro<sup>126</sup>. La superficie posterior presenta un número variable de microvellosidades que se proyectan hacia la cámara anterior<sup>127</sup>, mientras que existen numerosas interdigitaciones en la membrana basal entre células vecinas.

La membrana celular anterior de las células endoteliales está en contacto directo con la Membrana de Descemet (MD) y dado que no existen complejos de unión entre ambas, las células pueden ser separadas por traumatismo mecánico, aunque parecen existir placas de adhesión. Una banda circunferencial de filamentos de actina localizada en la unión apical facilita el movimiento celular para cubrir los defectos endoteliales tras la lesión, manteniendo asimismo la forma de la célula<sup>128</sup>.

El citoplasma de las células endoteliales es rico en organelas, lo que sugiere un transporte activo y una síntesis de proteínas importante. El abundante número de

mitocondrias indica la alta actividad metabólica de estas células. Existe un paso de vesículas de pinocitosis desde la membrana celular posterior hacia las membranas lateral y anterior, así como gránulos pigmentarios derivados de la fagocitosis de la melanina dispersada desde el estroma y el epitelio pigmentario del iris<sup>126</sup>.

Existen uniones estrechas (“macula ocludens”) en la zona apical de las membranas laterales de las células<sup>129</sup> y uniones en “hendidura” (Gap junctions) más anteriores<sup>130</sup>, todas ellas dirigidas hacia el espacio intercelular, de unas 30 micras de longitud.

- Fisiología del endotelio corneal

El endotelio corneal tiene un cometido primordial, que es mantener la transparencia y el grosor normal de la córnea mediante su función de barrera biológica y bomba metabólica activa.

El endotelio corneal se comporta como una membrana parcialmente permeable al movimiento de líquidos desde la cámara anterior hacia el estroma corneal<sup>131</sup>. Existe un gradiente de presión derivado de la existencia de glucosaminoglicanos estromales que producen una presión de imbibición de 60 mmHg, que tiende a llevar agua hacia el estroma corneal, explicando así la tendencia natural de la córnea a edematizarse<sup>132</sup>. Para contrarrestar tal tendencia, existe una bomba metabólicamente activa en el endotelio corneal que extrae agua del estroma, manteniendo así la córnea en un estado relativamente deshidratado, con un contenido de agua estromal del 78% y un grosor promedio de unas 540 micras<sup>131</sup>. Este proceso activo de mantenimiento de la deshidratación corneal está asistido por mecanismos pasivos. La evaporación puede aumentar la osmolaridad de la película lagrimal y sacar agua del estroma. La PIO, en presencia de un endotelio intacto, puede “estrujar” el estroma forzando así la salida de agua<sup>133</sup>. El endotelio, a su vez, presenta una dualidad de comportamiento en relación a la PIO. Si el endotelio se encuentra intacto, una elevación de la PIO moderadamente mantenida en el tiempo conllevaría una disminución del espesor corneal, mientras que en presencia de un endotelio con un daño agudo se produciría un aumento del espesor corneal. Una PIO excesivamente baja generaría un edema y engrosamiento estromal a causa de una pérdida del efecto compresivo.

De este modo, bajo condiciones fisiológicas, 6.7  $\mu\text{l/h/cm}^2$  de HA pasan continuamente a través del endotelio hacia el estroma corneal, aportando nutrientes como glucosa, mientras que la misma cantidad es extraída del estroma por un mecanismo activo de

bomba endotelial. Cualquier alteración de este equilibrio, ya sea por disminución de la función de bomba o por aumento de la permeabilidad endotelial conduce a una edematización y opacificación corneal<sup>134</sup>.

Las fibrillas de colágeno del estroma forman una estructura reticular ordenada, de modo que la dispersión de la luz es eliminada por la interferencia mutua de cada fibrilla aislada. Mientras las fibrillas se mantengan regularmente ordenadas formando el retículo y con una separación entre sí menor que la longitud de onda de la luz, la córnea permanecerá transparente; en caso de ser mayor este espacio (como en el edema) no se produce interferencia, dispersándose entonces la luz<sup>135</sup>. Se ha descrito el límite mínimo de densidad celular a partir del cual aparece la descompensación corneal en unas 500 células/mm<sup>2</sup><sup>136</sup>.

#### *Función de barrera biológica*

La permeabilidad endotelial a los solutos depende del tamaño molecular de las sustancias, lo que indica que los solutos atraviesan el endotelio por simple difusión a través de los espacios intercelulares<sup>137</sup>. Las dimensiones normales de estos espacios (entre 25 y 40 nm) se reducen a aproximadamente 3 nm en la zonas de unión, que constituyen la principal barrera para el paso de solutos<sup>138</sup>. Con todo, no son una barrera impermeable al paso de sustancias a su través<sup>139</sup>. Estos complejos de unión requieren de Calcio y glutatión para un correcto funcionamiento. En definitiva, la permeabilidad del endotelio corneal a los solutos refleja el estado de sus complejos de unión<sup>138</sup>.

El margen de pH tolerable para el endotelio está comprendido entre 6.8-7.2. Todas aquellas soluciones que no se ajusten a estos límites generarán una alteración de la barrera endotelial<sup>140</sup>.

#### *Función de bomba metabólica*

La primera evidencia de que existía una bomba metabólicamente activa en el endotelio corneal responsable de la deturgescencia de la córnea fue hecha por Harris en 1956<sup>141</sup>. Maurice en 1968<sup>142</sup> demostró que el endotelio con una delgada capa de estroma es capaz de transportar líquido desde el estroma corneal hacia el HA contra la presión hidrostática a una tasa de aproximadamente 5  $\mu\text{l/h/cm}^2$ .

El endotelio contrarresta la tendencia del estroma a hidratarse con dos bombas metabólicas, como son la  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPasa}$ <sup>143</sup> y la  $\text{Mg}^{+2}\text{-ATPasa}$  dependiente de

bicarbonato<sup>144</sup>. Los tres iones son fundamentales para mantener una adecuada función de transporte activo de fluidos. Estas bombas metabólicas están situadas en la membrana plasmática lateral de las células endoteliales.

Los principales requerimientos energéticos necesarios para el normal funcionamiento de la bomba endotelial son aportados por la glucosa que procede fundamentalmente del HA, y es metabolizada en condiciones aeróbicas a nivel mitocondrial generando así el ATP necesario<sup>138</sup>. El oxígeno requerido se cree que difunde dentro de las células endoteliales desde la cámara anterior más que desde la película lagrimal. El posterior movimiento de agua hacia la cámara anterior a través del endotelio es pasivo y sigue el flujo de los iones transportados activamente a través de la membrana celular posterior<sup>145</sup>.

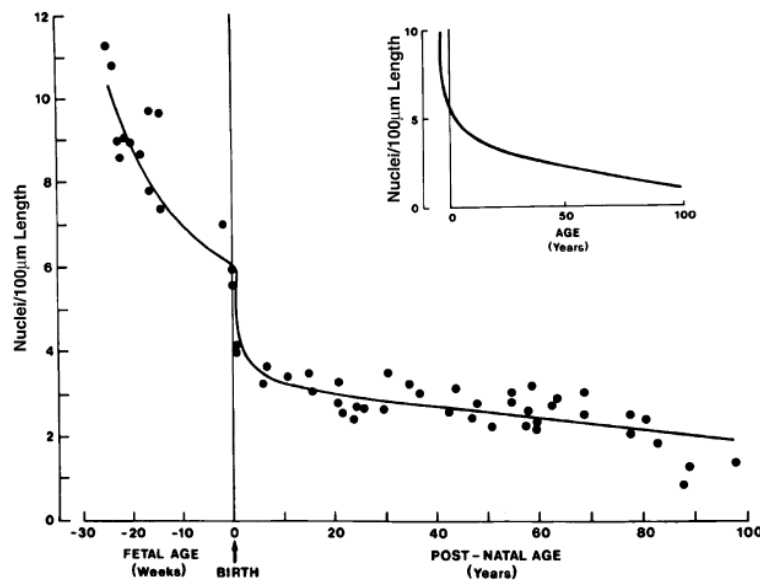
Recientes estudios sugieren que, además de las bombas metabólicas, las aquaporinas pueden jugar un papel en el movimiento de líquido a través del endotelio. Las aquaporinas son proteínas integrales de membrana que actúan como canales selectivos para el agua. Una isoforma de aquaporina, en concreto la AQP1, se expresa en células endoteliales humanas<sup>146</sup>. En ratones con knock out de ese gen, la recuperación de la transparencia y grosor corneal después de un engrosamiento hipotónico esta muy retrasado, indicando que la AQP1 juega un papel activo en movimiento de fluido del estroma a través del endotelio<sup>147</sup>.

- Cambios en el endotelio corneal con la edad

Estudios con microscopía electrónica en ojos humanos en desarrollo indican que el endotelio corneal procede de una ola primaria de células mesenquimales localizadas en la periferia de la córnea primitiva<sup>148</sup>. Estas células mesenquimales migran y proliferan hacia la zona central en el fino estroma primario localizado entre el epitelio corneal y el cristalino, formando la monocapa endotelial<sup>149</sup>. El análisis de microfotografías de transmisión de electrones sugiere que la proliferación de esas células endoteliales cesa cuando se han formado los contactos intercelulares<sup>148</sup>.

Las células endoteliales parecen proceder de la cresta neural, como sugieren estudios inmunohistoquímicos que han demostrado la expresión de enolasa específica de neuronas<sup>150</sup>, proteína S-100<sup>151</sup> y molécula de adhesión celular N-CAM<sup>152</sup> en esas células.

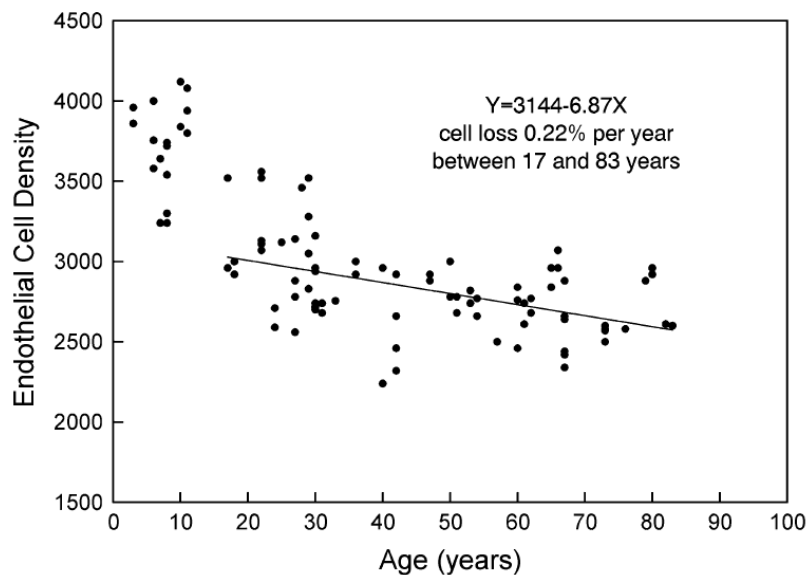
Análisis morfométricos de densidad celular proporcionan evidencia de que, tras la formación de la monocapa, el endotelio corneal humano no se replica en vivo con una tasa suficiente como para reemplazar las células dañadas o muertas. El número de células endoteliales presentes al nacimiento es muy similar al encontrado durante el segundo trimestre del desarrollo fetal, lo que permite concluir que la proliferación no contribuye a la densidad celular más allá del segundo trimestre<sup>153</sup>. Durante el desarrollo fetal y el periodo neonatal, la densidad celular decrece a un alto ritmo debido al crecimiento normal del ojo y el aumento del diámetro corneal<sup>154</sup>. Con el pasar de los años se produce un descenso en la densidad celular endotelial. La pérdida celular es bimodal, con una pérdida más rápida hasta los 20 años de edad (Figura 21).



**Figura 23.** Descenso relacionado con la edad en la densidad de células endoteliales corneales, desde las 16 semanas postgestacionales hasta los 98 años de edad. La densidad celular está expresada en número de núcleos por 100 μm de longitud endotelial. Los periodos pre y postnatal se muestran con diferentes escalas (la gráfica superior muestra los datos en una escala uniforme de edad)<sup>153</sup>.

A partir de los 17-20 años de edad se han comunicado tasas de pérdida celular media anual de 0.22%<sup>155</sup> (Figura 22), 0.3%<sup>156</sup> ó 0.6%<sup>157</sup>.





**Figura 24.** Regresión lineal de pérdida de células endoteliales con la edad<sup>155</sup>

Se ha descrito una interesante relación entre la localización de las células endoteliales y el descenso de la densidad celular con la edad. Ésta decrece en la córnea humana de la periferia al centro alrededor de un 9%<sup>158</sup>. Este efecto sobre la densidad celular aumenta con el paso de los años debido al descenso en densidad celular<sup>159</sup>.

El endotelio tiene suficiente reserva funcional para mantener sus funciones de barrera y bomba metabólica durante toda la vida. Sin embargo, determinadas causas pueden producir un descenso en la densidad celular más acusado que el debido a la edad. Entre ellas se encuentran distintas cirugías intraoculares como la catarata con implante de LIO<sup>160</sup>, el trasplante de córnea<sup>161</sup>, cirugías vitreoretinianas<sup>162</sup> o cirugías de glaucoma<sup>163</sup> y patología corneal como la distrofia de Fuchs<sup>164</sup>.

- Respuesta del endotelio corneal al traumatismo

En muchos tipos celulares, incluyendo el epitelio corneal<sup>165</sup>, la división celular contribuye a la reparación de las heridas. Sin embargo, la evidencia sugiere que la división celular, de ocurrir, juega solo un papel menor como mecanismo de reparación en el endotelio corneal maduro. Laing y cols emplearon un microscopio especular para observar la morfología de las células endoteliales y hacer mediciones en serie del área celular en trasplantes de córnea tras un rechazo<sup>166</sup>. Se observaban algunas imágenes sugestivas de mitosis y, con el tiempo, se vieron racimos de células de menor tamaño que las de alrededor, lo que sugería la existencia de proliferación celular en regiones del

endotelio, incrementado la densidad celular de manera localizada. Otros estudios han demostrado, sin embargo, que la migración celular es el principal mecanismo de reparación del endotelio corneal, mientras que la proliferación celular no es significativa en la curación de la herida<sup>167</sup>. Cuando solo un pequeño número de células se han dañando, la reparación se realiza exclusivamente por aumento del tamaño de las células adyacentes a la herida. La reparación parece iniciarse con un fruncimiento de membrana en el área dañada. Una vez que las células han establecido contacto entre ellas, se detiene el plegamiento y se establecen contactos intercelulares maduros. Este mecanismo de reparación no solo conlleva aumento de tamaño de las células, sino también aplanamiento<sup>168</sup>. De este modo, con la edad no sólo se produce un aumento de tamaño de las células endoteliales (polimegatismo)<sup>153</sup>, sino también una alteración gradual desde la forma típica hexagonal a una más poligonal, para finalizar en una forma pleomórfica (polimorfismo)<sup>169</sup>.

En grandes heridas, la reparación ocurre fundamentalmente como resultado de un aumento de tamaño coordinado de las células adyacentes a la herida y unas pocas filas en el borde de la herida. Tras una lesión endotelial, las células adyacentes primero aumentan su tamaño y se alargan hacia la zona dañada, para posteriormente cambiar su posición y cubrirla. Sin perder contacto con las células vecinas, esas células alargadas se contraen y tiran de las células adyacentes hacia la herida<sup>170</sup>. Esta forma de reparación se ha denominado extensión en monocapa<sup>171</sup>. Con todo, la migración celular también contribuye a la reparación de largas heridas<sup>172</sup>.

La ausencia de una respuesta proliferativa robusta a la pérdida celular hace del endotelio un tejido frágil. Si ocurre una pérdida celular excesiva, el endotelio puede no actuar de forma efectiva como barrera al flujo de líquido, siendo incapaz de prevenir la hidratación del estroma corneal<sup>138</sup>, porque la bomba endotelial no es capaz de compensar la pérdida de la función de barrera, a pesar de existir un aumento de las bombas iónicas en aquellas células presentes en córneas descompensadas<sup>173</sup>.

## **B) ENDOTELIO CORNEAL Y CIRUGÍA DE CATARATAS**

Como ya se ha comentado previamente, la cirugía de cataratas, al igual que el resto de intervenciones quirúrgicas que incluyen maniobras sobre el segmento anterior del ojo,

lleva implícito daño endotelial con disminución de su densidad celular. El número de células que se perderá es directamente proporcional al grado de estabilidad endotelial previo y a las manipulaciones intraoperatorias (Tabla 4)

<p><b>1. PATOLOGÍA CORNEAL PREEXISTENTE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirugía previa</li> <li>- Uveítis</li> <li>- Distrofia endotelial</li> <li>- Baja densidad celular inexplicada</li> </ul> <p><b>2. FACTORES INTRAOPERATORIOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contacto endotelial con instrumentos, cristalino y LIO</li> <li>- Efectos nocivos ultrasonidos</li> <li>- Turbulencias líquidos de irrigación</li> <li>- Aire intracamerular</li> </ul> <p><b>3. FACTORES POSTOPERATORIOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adherencias vitreocorneales</li> <li>- Inflamación persistente</li> <li>- Elevación PIO</li> <li>- Contacto LIO-endotelio</li> </ul>
--

**Tabla 4.** Factores que influyen en el daño endotelial asociado a la cirugía de cataratas.

Si la pérdida celular es importante, o se parte de un bajo recuento endotelial, puede desarrollarse una queratopatía bullosa, aunque debido a la migración y reagrupamiento celular endotelial su instauración no suele ser brusca, sino insidiosa y diferida en el tiempo<sup>134</sup>.

Las técnicas iniciales de cirugía de cataratas arrojaban porcentajes de pérdidas celulares muy elevados, incluso mayores del 70%, pues no se hacía ningún esfuerzo para evitar el contacto endotelial<sup>174</sup>. Con la llegada de la facoemulsificación del cristalino, los primeros casos realizados se asociaron a una elevada incidencia de complicaciones con gran daño endotelial, desaconsejándose incluso el procedimiento en ojos con densidades menores de 2000 células/mm<sup>2</sup>. El desarrollo de la técnica y el instrumental, unido al aumento de experiencia quirúrgica ha hecho que la moderna facoemulsificación suponga cifras de descenso endotelial en torno al 7-12%<sup>175</sup>, aunque se aceptan como normales cifras de hasta el 20%. Se ha encontrado relación directa entre el porcentaje de pérdida de células endoteliales y la edad, la dureza del cristalino, el tiempo de ultrasonidos o la presencia de complicaciones como la rotura de la capsula posterior con vitreorragia<sup>176</sup>, mientras que existe relación inversa con la profundidad de la cámara anterior<sup>177</sup>.

El daño endotelial asociado a la facoemulsificación se deriva de varios factores. En primer lugar, del trauma intraoperatorio directo. Pero también se ha relacionado con las ondas de choque procedentes del facoemulsificador, los líquidos de infusión, las pequeñas burbujas de aire liberadas por la cavitación<sup>178</sup>, el contacto con material cristalino<sup>179</sup>, la propia implantación de la LIO<sup>180</sup> o la liberación de radicales libres<sup>181</sup>.

Aunque algunos autores defienden que el trauma quirúrgico ocasionado produce una pérdida celular continuada superior a la relacionada con la edad<sup>160</sup>, la mayoría han encontrado descensos de densidad celular que se estabilizan a los 3-6 meses de la cirugía, registrándose posteriormente la pérdida celular asociada a la edad<sup>182</sup>; si bien todos los estudios a largo plazo evalúan resultados tras cirugía extracapsular, no tras facoemulsificación.

### **C) ENDOTELIO CORNEAL Y GLAUCOMA**

Diversos trabajos han evaluado el estado del endotelio corneal en pacientes con glaucoma, con resultados contradictorios en muchos casos. No es así en lo referente al glaucoma de ángulo cerrado. Se ha descrito una pérdida significativa en la densidad de células endoteliales en pacientes con un ataque agudo de glaucoma<sup>183</sup>, siendo mayor el

descenso cuanto más se prolongue el ataque<sup>184</sup>. También se ha reportado un descenso significativo en pacientes con GPAC<sup>184,185</sup>.

En cuanto al GPAA, se ha reportado menor recuento endotelial frente a pacientes normales en varios artículos, cifrando la diferencia entre un 12,96%<sup>186</sup> y un 15.85%<sup>187</sup>. Otro estudio, por el contrario, no encuentra diferencias significativas en el recuento endotelial entre pacientes con GPAA, HTO (en tratamiento y sin tratamiento) y controles<sup>188</sup>.

Se ha descrito pérdida celular endotelial en comparación con controles en pacientes con pseudoexfoliación en varios artículos<sup>185,189,190</sup>. No así en el síndrome de dispersión pigmentaria o en el glaucoma pigmentario, en los que no se han encontrado diferencias en recuento endotelial respecto a pacientes normales<sup>191,192</sup>.

Un estudio prospectivo a largo plazo (casi 6 años) en pacientes incluidos en el OHTS no reportó diferencias en el recuento celular endotelial entre pacientes que recibían tratamiento tópico y los que no lo recibían, concluyendo que la medicación tópica empleada en el glaucoma no provoca alteraciones endoteliales<sup>193</sup>. Otros estudios han reportado resultados similares<sup>194</sup>, lo que puede permitir concluir que el uso de colirios para el glaucoma no asocia descenso en la densidad celular endotelial. Con todo, algunos estudios que analizan el endotelio para comparar la seguridad de fármacos tópicos no refieren diferencias entre ellos, pero encuentran descensos en el recuento endotelial al año de tratamiento en torno al 4%<sup>195</sup>, que difieren de la pérdida anual normal, estimada en torno al 0.6%. Con todo, ese artículo es usado como ejemplo de la seguridad de estos fármacos en algunos artículos<sup>193</sup>, posiblemente de forma poco apropiada.

Las cirugías empleadas para el control tensional en el glaucoma suponen, como cualquier cirugía del segmento anterior, un traumatismo al endotelio, con la consiguiente pérdida de células endoteliales. Pero existen diferencias significativas en el daño endotelial según la cirugía realizada.

Dos son las cirugías filtrantes más empleadas hoy en día en el tratamiento del glaucoma: la trabeculectomía y la EPNP. La trabeculectomía supone una pérdida de células endoteliales en torno al 6%<sup>196</sup>-7% a los 3 meses de la cirugía y cercano al 10% al año<sup>197</sup>. El empleo de antimetabolitos supone una pérdida anual similar<sup>198</sup>, aun cuando estudios comparativos encuentran mayor pérdida celular con el uso de MMC<sup>199</sup>. No se

han reportado diferencias en cuanto al daño endotelial entre los dos antimetabolitos más empleados (MMC y 5-FU)<sup>200</sup>. Se ha comunicado menor pérdida de células endoteliales en la EPNP que en la trabeculectomía<sup>201</sup>, aunque son escasos los artículos que evalúan la pérdida endotelial tras EPNP. Con todo, hay que recordar que puede aparecer un desprendimiento de la membrana de Descemet tras una EPNP, lo que puede suponer una pérdida permanente de visión<sup>202</sup>.

Asociar trabeculectomía con cirugía de cataratas supone, como era de esperar, mayor daño endotelial que realizar la cirugía filtrante de forma aislada<sup>203</sup>. En cuanto a la tendencia de realizar la cirugía combinada a través de dos incisiones, que ya dijimos no parece mejorar los resultados tensionales, supone mayor pérdida endotelial<sup>204</sup>, por lo que no parece existir evidencia hoy en día que permita defender tal abordaje en la cirugía combinada.

El uso de implantes restrictivos al flujo en el tratamiento quirúrgico del glaucoma ha aumentado exponencialmente en los últimos años, a consecuencia del aumento de la experiencia en su uso y de la evidencia de una mejor eficacia de la percibida en un primer momento<sup>205</sup>. La principal complicación asociada al empleo de estos dispositivos de drenaje es el daño endotelial, con posible descompensación corneal<sup>206</sup>. Se ha comunicado una pérdida endotelial al año del 15.3%, que aumenta al 18.6% a los dos años, con el uso del dispositivo valvulado de Ahmed<sup>207</sup>. Es de esperar pérdidas similares con otros diseños (Baerveldt, Molteno...), lo que limita el uso de estos implantes en pacientes con córneas con bajo recuento celular. Implantar el tubo valvular en la cámara posterior puede reducir la probabilidad de daño endotelial<sup>208</sup>.

## IV. BIOMICROSCOPIA ULTRASÓNICA

### A) DESARROLLO DE LA BIOMICROSCOPIA ULTRASÓNICA Y SUS BASES FÍSICAS

La biomicroscopía ultrasónica es una técnica ecográfica, por lo tanto se basa en la emisión de ultrasonidos que al atravesar los diferentes tejidos y ser reflejados hacia el receptor van a transmitir información acerca de los tejidos atravesados.

Aunque las primeras aplicaciones de los ultrasonidos fueron dentro del campo militar (Langevin y Chilowsky, 1916)<sup>209</sup> o industrial (Firestone, 1942)<sup>210</sup>, pronto se encontraron aplicaciones dentro del campo de la medicina. En 1942, Dussik<sup>211</sup> los empleó para el estudio de los ventrículos cerebrales, Ludwig y Struthers (1947)<sup>212</sup> para detectar cuerpos extraños y Wild y Reid (1952)<sup>213</sup> para el estudio de patología tumoral mamaria y digestiva. La aplicación en Oftalmología se retrasó hasta 1956 cuando Mundt y Hughes<sup>214</sup> la emplearon para evaluar sus posibilidades dentro de la patología tumoral intraocular en ojos de cerdo enucleados y de pacientes (melanomas y retinoblastomas). Oksala y Lehtiner en 1957<sup>215</sup> informan de las características ecográficas de diversas patologías oculares. Uno de los hechos más importantes es la introducción de la ecografía bidimensional con transductores de 15 MHz por Baum y Greenwodd (1958)<sup>216</sup> con lo que se comenzó a tener una visión real de las estructuras oculares. Finalmente la introducción de la ecografía de contacto por Bronson en 1972<sup>217</sup> contribuyó, por la mayor facilidad de exploración, a la difusión de la ecografía. Desde entonces, dejando a un lado las mejoras técnicas, debieron pasar casi 20 años para que un nuevo acontecimiento revolucionara la ecografía ocular: el nacimiento de la biomicroscopía ultrasónica. Su desarrollo por Foster y Sherar durante la década de los 80<sup>218</sup> y su introducción en la práctica clínica por Pavlin, Harasiewicz, Foster y Sherar en 1990<sup>219</sup> abrió una nueva dimensión a la exploración del globo ocular. La biomicroscopía ultrasónica permite el estudio del polo anterior y la retina periférica con una resolución casi microscópica. De este modo, podemos estudiar con detalle áreas, como la cámara posterior, la esclera, la **estructura angular**, etc previamente reservadas al estudio de piezas histológicas o de acceso difícil o imposible en ciertas circunstancias con los instrumentos convencionales. Curiosamente el nombre con el que Pavlin denominó a la nueva técnica: "biomicroscopía ultrasónica", retoma el concepto de Baum y Greenwood

de 1958<sup>51</sup> cuando se refieren a la ecografía en modo B como "la lámpara de hendidura por ultrasonidos", ya que en un proceso análogo a los cortes ópticos que realizamos con la lámpara de hendidura, lo que se obtiene con la ecografía son cortes sonoros de las estructuras oculares que cada vez más permiten ver/oír lo oculto al ojo humano.

Los ultrasonidos son sonidos cuya frecuencia es superior a 20 KHz (20.000 Hz). Al igual que sucede en el espectro luminoso, también existe un amplio rango de frecuencias en las vibraciones acústicas (ondas sonoras), este espectro "sonoro" se extiende desde la región audible (10-20000Hz) hasta frecuencias de >1012 Hz. Por lo tanto, los ultrasonidos tienen una frecuencia superior a la audible (> 20 KHz). La producción y recepción de ultrasonidos se realiza por medio de transductores. Los transductores son materiales piezoeléctricos, que por sus propiedades pueden relacionar energía eléctrica y mecánica. La producción de las ondas ultrasónicas se realiza por los ciclos sucesivos de contracción - expansión que sufren estos materiales cuando se les aplica un campo eléctrico. Del mismo modo, cuando se comprimen y expanden se generan cargas eléctricas que permiten la detección de las ondas ultrasónicas.

El largo camino desde la introducción de la ecografía en la oftalmología hasta llegar a la BMU que nos permite estudiar el globo ocular "in vivo" con un detalle hasta el momento reservado a los estudios histológicos ha sido paralelo al desarrollo de transductores de alta frecuencia y resolución. Pero ha sido necesario esperar mucho tiempo para la introducción de estos transductores en la clínica debido a las propiedades de las ondas sonoras; teóricamente basta con aumentar la frecuencia de la sonda ecográfica para obtener una mayor resolución, sin embargo se paga un costo por este incremento de la resolución ya que las ondas de mayor frecuencia se atenúan con mayor facilidad y por ello su penetración es menor. Este equilibrio entre resolución - penetración ha sido el que ha frenado la introducción en la medicina de la ecografía de alta frecuencia. Con el desarrollo de polímeros más eficaces se logró la construcción de transductores con sensibilidad suficiente para que su campo de exploración sea útil en la clínica. Las características de los tejidos oculares, que favorecen la transmisión de los ultrasonidos, han facilitado que sea la oftalmología uno de los campos pioneros de la medicina en el uso de los transductores de alta frecuencia.

El desarrollo de los transductores empleados en la biomicroscopía ultrasónica se debe a Sherar y Foster quienes utilizaron como polímero piezoeléctrico el difluoruro de



vinilideno (PVDF). En el biomicroscopio UBM 840 (Zeiss-Humphrey) (figura 23) el polímero se monta en forma de disco de 10 mm de grosor y 3 mm de diámetro.

Básicamente la biomicroscopía ultrasónica, al igual que la ecografía B convencional, se basa en la producción de ultrasonidos que van a atravesar los diferentes tejidos oculares sufriendo fenómenos de reflexión y dispersión que generan ondas (ECOS) que regresan al transductor. Los ecos transportan información sobre los medios atravesados que puede ser decodificada para formar una imagen bidimensional de los tejidos atravesados.



**Figura 25:** Biomicroscopio ultrasónico UBM 840 Zeiss-Humphrey

## **B) EXPLORACIÓN BIOULTRASÓNICA**

Por el momento, la BMU es una técnica de inmersión, por ello es preciso utilizar un medio transmisor adecuado que se interponga entre el transductor y la superficie del globo ocular. Este medio puede ser acuoso (suero) o un gel. Cada uno de estos medios tiene distintas propiedades por lo que pueden ser útiles en diferentes circunstancias<sup>220</sup>. Otra característica de este instrumento es el constante movimiento lineal oscilatorio del transductor que en ocasiones puede condicionar la exploración.

Para la exploración el paciente debe estar en decúbito supino en una camilla o sillón de exploración que pueda colocarse en posición horizontal. El explorador se coloca en la cabecera con el monitor de frente.

Las imágenes se obtienen en cortes perpendiculares dando lugar a imágenes nítidas, brillantes y con buena definición de las estructuras.

### **C) ESTUDIO DE LAS ESTRUCTURAS ANGULARES POR BMU<sup>221</sup>**

La biomicroscopía ultrasónica permite el estudio del polo anterior y la retina periférica con una resolución casi microscópica. De este modo se pueden estudiar con detalle áreas como la cámara posterior, cuerpo ciliar, espacio supracoroideo, esclera y la estructura angular interna, previamente reservadas al estudio de las piezas histológicas o de acceso difícil o imposible en ciertas circunstancias con los instrumentos convencionales.

- **IRIS:** Normalmente el iris adopta una disposición rectilínea y en su superficie anterior pueden encontrarse depresiones correspondientes a las criptas iridianas. El estroma presenta una reflectividad media-baja, los espacios hipoeogénicos que se pueden apreciar ocasionalmente representan vasos iridianos y criptas. El estroma se distingue bien del epitelio pigmentario que forma una gruesa línea hiperreflectiva. Ocasionalmente se pueden apreciar los procesos iridianos. Si trabajamos con ganancias altas, debido al cambio de impedancia acústica entre el epitelio pigmentario y el humor acuoso de la cámara posterior, es posible que exista un cierto desflecamiento de la línea hiperreflectiva del epitelio pigmentario, hecho sin ninguna significación patológica.

En algunas patologías se pierde la configuración rectilínea del iris, así, existe una concavidad anterior en algunos casos de glaucoma pigmentario y en las recesiones angulares. Por el contrario el iris presenta una convexidad anterior en el caso de bloqueos pupilares, tanto absolutos como relativos. De igual modo la superficie de contacto iris-cristalino aumenta en los casos de glaucoma pigmentario con concavidad anterior del iris y en las recesiones angulares. La

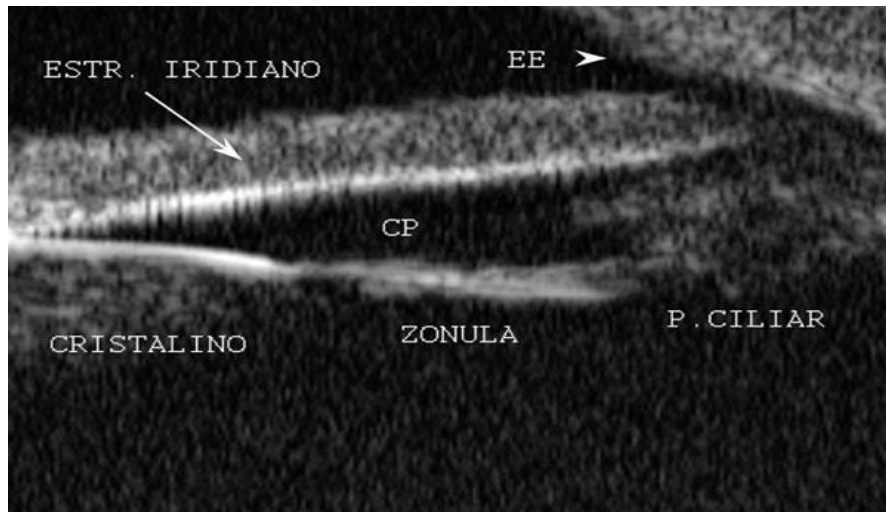
superficie de contacto disminuye en los bloqueos pupilares. En ciertas condiciones es posible visualizar el esfínter iridiano, sin embargo no es posible identificar el músculo dilatador.

- **CÁMARA POSTERIOR-SULCUS** Al igual que sucede en la cámara anterior, en condiciones normales no existen ecos en la cámara posterior. El sulcus se define como la región situada entre la cara anterior de los procesos ciliares y la superficie posterior del iris. Su tamaño y apertura son variables
  
- **ÁNGULO CAMERULAR** Una de las aportaciones de la BMU es la posibilidad de estudiar la estructura interna del ángulo. Ya hemos visto que existen diversos sistemas objetivos bioultrasonográficos de medida de la apertura angular. Todos ellos se basan en la correcta identificación de las estructuras angulares.

En los cortes radiales del ángulo, el espolón escleral es el punto de referencia principal y puede apreciarse con facilidad. Sin embargo, la línea de Schwalbe sólo se identifica ocasionalmente y cuando está hipertrofiada, por lo que no puede ser empleada como punto de referencia. En la zona de transición corneo-escleral existe un cambio progresivo de la reflectividad desde la esclera hiperreflectiva hasta el tejido corneal de reflectividad baja.

- **CUERPO CILIAR** Las dos regiones del cuerpo ciliar, pars plicata y pars plana, pueden estudiarse con facilidad. La configuración del cuerpo ciliar es variable de unos individuos a otros y también depende del tipo de corte efectuado.
  - *Pars plicata*: Presenta una reflectividad media-baja similar a la del estroma iridiano. El epitelio pigmentario no se puede identificar más que en algunas zonas en las que sea perpendicular al haz de los ultrasonidos de modo que se pierde totalmente en la zona de los procesos ciliares. Los cortes radiales, fáciles de interpretar, permiten el estudio de todo el cuerpo ciliar. En estas secciones podemos identificar la inserción de la zónula en los procesos ciliares. En los cortes transversales los procesos ciliares presentan un aspecto muy constante y típico en dedo de guante.

- *Pars plana*: El estroma tiene también una reflectividad media-baja. En esta zona el epitelio pigmentario constituye una línea de reflectividad alta que se puede seguir hasta la ora serrata. En esta zona también pueden apreciarse las fibras zonulares de origen más posterior, orbiculocapsulares, orbiculociliares e interciliares, que se identifican como líneas de reflectividad media-alta.



**Figura 26.** Detalle de la cámara posterior y el sulcus de un paciente. El iris adopta su típica forma rectilínea. La existencia de una catarata se aprecia por la reflectividad media heterogénea del cristalino donde se insertan las fibras zonulares. CP: Cámara posterior. Estr. Iridiano: Estroma iridiano. EE: Espolón escleral.

La biomicroscopía ultrasónica ha revolucionado la evaluación del segmento anterior del ojo permitiendo el acceso a estructuras de difícil acceso en el examen clínico. La evaluación cualitativa y cuantitativa de esta técnica ha contribuido a la comprensión de la fisiopatología del glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma pigmentario, glaucomas secundarios y otras muchas alteraciones del segmento anterior.

Esta tecnología muestra una excelente perspectiva para el estudio de la cámara anterior y posterior y permite una documentación objetiva del ángulo iridocorneal y del cuerpo ciliar. Por lo tanto aporta información en las causas de obstrucción al flujo del humor acuoso y de posibles razones para el fracaso de la cirugía filtrante.

Esta técnica ha sido utilizada ampliamente en el campo del glaucoma<sup>222, 223, 224, 225</sup>. Permite visualizar las modificaciones ocasionadas en las estructuras oculares por las cirugías antiglaucomatosas.

#### **D) LIMITACIONES DE LA TÉCNICA**

La exploración por BMU busca ser una técnica fiable y reproducible. Por eso hay que tener en cuenta varios factores que pueden condicionar los resultados:

- En el momento de la exploración, la sonda se ha de colocar lo más perpendicular posible a la zona a explorar, para que las medidas sean reproducibles.
- Se debe recordar que existen tejidos o materiales (silicona, suturas...) que por su elevada atenuación van a impedir la transmisión de los ultrasonidos, dificultando la exploración de estructuras posteriores.
- Es importante, en la medida de lo posible, utilizar estructuras de referencia para una correcta localización del objetivo del estudio.
- Es recomendable que las imágenes sean obtenidas siempre en las mismas condiciones de luz y acomodación y siempre sean tomadas por el mismo investigador.
- Es importante usar una mínima ganancia para optimizar la resolución y evitar artefactos.
- Una de las principales dificultades de la técnica es poder realizar secciones totalmente perpendiculares a la estructura que se desea medir y la dependencia de la colaboración del paciente para encontrar la perspectiva adecuada.

# OBJETIVOS

## OBJETIVOS PRINCIPALES:

1. Determinar los cambios en la PIO tras el implante supracoroideo combinado con cirugía de cataratas a medio plazo.
2. Evaluar los requerimientos de medicación hipotensora tras cirugía de implante supracoroideo combinado con cirugía de cataratas a medio plazo.
3. Analizar los cambios en la PIO tras el implante supracoroideo aislado a medio plazo.
4. Estudiar los requerimientos de medicación hipotensora tras cirugía de implante supracoroideo aislado a medio plazo.
5. Establecer las posibles complicaciones peri y postquirúrgicas asociadas al implante.
6. Identificar posibles factores predictores de éxito de la cirugía del implante

## OBJETIVOS SECUNDARIOS:

7. Controlar la seguridad del dispositivo sobre el endotelio corneal.
8. Valorar la biomicroscopía ultrasónica como método de visualización de líquido en el espacio supracoroideo y peri dispositivo tras el implante del Cypass.
9. Situar el implante Cypass en el algoritmo terapéutico del glaucoma.

# SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

## I. MÉTODOS

### **I.1. Diseño del estudio**

Se trata de un estudio prospectivo, consecutivo, no aleatorizado, no enmascarado, unicéntrico de evaluación clínica, cuya finalidad es evaluar la seguridad y efectividad en la reducción de la PIO del dispositivo supracoroideo Cypass® en pacientes con glaucoma de ángulo abierto.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Hospital Clínico San Carlos. (Anexo I) El diseño del estudio se adaptó a las líneas de actuación descritas en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica.

A todos los participantes, se les solicitó permiso para ser incluidos en el estudio mediante un consentimiento informado (Anexo II) en el que se explicaban las exploraciones y las pruebas complementarias a las que iban a ser sometidos en las sucesivas visitas que tendrían que realizar. Así mismo, se describían los posibles riesgos y molestias que podrían aparecer por el implante del Cypass y alternativas a esta técnica como tratamiento del glaucoma. El consentimiento informado se firmó en la visita previa a la cirugía.

También se dejó constancia de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento del mismo, sin perjuicio alguno de cara a la asistencia facultativa que pudieran precisar.

A lo largo del período del estudio se comentaron los resultados obtenidos a los integrantes del mismo, y esta información fue tomada en cuenta a la hora de tomar decisiones diagnósticas y/o terapéuticas.

## I.2. Selección de la muestra

Los pacientes incluidos en este estudio son pacientes de la Unidad de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos que fueron seleccionados entre Noviembre del 2010 y Diciembre del 2011.

Se separaron los pacientes en dos grupos.

- **El grupo I:** Pacientes con PIO no controlada farmacológicamente y además con catarata en estadio quirúrgico en el ojo de estudio.

**Criterios de Inclusión:** cada uno de los sujetos a estudio, debía cumplir los siguientes criterios:

- Sujetos mayores de 18 años
- Capaz de comprender los requisitos del estudio y dispuesto a seguir las instrucciones del estudio, dar el consentimiento informado por escrito y aceptar cumplir con todos los requisitos del estudio, incluidas las visitas de seguimiento requeridas del estudio.
- Diagnóstico de glaucoma en el ojo de estudio mediante criterios funcionales (defecto en el campo visual detectado por medio del analizador de campo visual Humphrey 24-3 SITA o por OCTOPUS TOP. Se utilizó la clasificación de Hodapp: incipiente si MD: 0 y -6dB, moderado entre -6 y -12dB y daño avanzado si <12 dB) o criterios estructurales (cociente fovea/disco mayor de 0.7, tomografía de Heidelberg de la retina (HRT) con análisis de regresión de Moorfield “fuera de los límites normales” o Tomografía de Coherencia Ocular (OCT) que demuestre delgadez de la capa de fibras del nervio óptico en el nivel  $p < 5\%$  según lo define la base de datos normativa incorporada al instrumento y adaptada a la edad.)
- Gonioscopia que confirme la anatomía del ángulo normal en el lugar del implante
- Ángulo abierto (grado  $\geq$  III de Shaffer en los cuatro cuadrantes.)



- Presión intraocular no controlada farmacológicamente (PIO >18 mmHg con tratamiento médico o signos de progresión del daño glaucomatoso)
- En la visita inicial, el uso de  $\geq 1$  y  $\leq 4$  medicamentos tópicos para disminuir la IOP.
- Catarata en estadio quirúrgico (Agudeza visual  $\leq 0,4$ )

**Criterios de Exclusión:** se desecharon los sujetos que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios:

- Diagnóstico de glaucoma agudo de ángulo cerrado, traumático, congénito, maligno o neovascular.
  - Incapacidad para completar pruebas confiables del campo visual en el ojo del estudio (las pérdidas de fijación, los errores falso-positivos y los errores falso-negativos no deben superar el 30%).
  - Imposibilidad para cumplir con las visitas programadas en el estudio
  - Cirugía anterior para el desprendimiento de retina.
  - Distrofia de la córnea significativa desde el punto de vista clínico
  - Degeneración macular húmeda relacionada con la edad.
  - Patología ocular significativa desde el punto de vista clínico.
- **Grupo II:** Pacientes con PIO mal controlada con al menos un fármaco pseudofáquicos o con cristalino transparente.

**Criterios de Inclusión:** cada uno de los sujetos a estudio, debía cumplir los siguientes criterios:

- Sujetos mayores de 18 años
- Capaz de comprender los requisitos del estudio y dispuesto a seguir las instrucciones del estudio, dar el consentimiento informado por escrito y aceptar cumplir con todos los requisitos del estudio, incluidas las visitas de seguimiento requeridas del estudio.
- Diagnóstico de glaucoma en el ojo de estudio mediante criterios funcionales (defecto en el campo visual detectado por medio del analizador de campo visual Humphrey 24-3 SITA o por OCTOPUS TOP) o criterios estructurales (cociente fovea/disco mayor de 0.7, tomografía de Heidelberg de la retina (HRT) con análisis de regresión de

Moorfield “fuera de los límites normales” o Tomografía de Coherencia Ocular (OCT) que demuestre delgadez de la capa de fibras del nervio óptico en el nivel  $p < 5\%$  según lo define la base de datos normativa incorporada al instrumento y adaptada a la edad.)

- Gonioscopia que confirme la anatomía del ángulo normal en el lugar del implante
- Glaucoma de ángulo abierto (Grado  $\geq$  III de Shaffer en los cuatro cuadrantes.)
- Presión intraocular no controlada farmacológicamente (PIO  $> 18$  mmHg con tratamiento médico o signos de progresión del daño glaucomatoso)
- En la visita inicial, el uso de  $\geq 1$  y  $\leq 4$  medicamentos tópicos para disminuir la IOP.
- Catarata ya operada o cristalino transparente

**Criterios de Exclusión:** se desecharon los sujetos que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios:

- Diagnóstico de glaucoma agudo de ángulo cerrado, traumático, congénito, maligno o neovascular.
- Incapacidad para completar pruebas confiables del campo visual en el ojo del estudio (las pérdidas de fijación, los errores falso-positivos y los errores falso-negativos no deben superar el 30%).
- Imposibilidad para cumplir con las visitas programadas en el estudio
- Cirugía anterior para el desprendimiento de retina.
- Distrofia de la córnea significativa desde el punto de vista clínico
- Degeneración macular húmeda relacionada con la edad.
- Patología ocular significativa desde el punto de vista clínico.

### I.3 Calendario de visitas

**Tabla 1** (Cronograma de eventos y procedimientos)

PROCEDIMIENTO	PREVIO A LA CIRUGÍA	CIRUGÍA	1 DÍA POST CIRUGÍA	1 SEMANA	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES	24 MESES
Consentimiento informado	X								
Datos demográficos	X								
Antecedentes oculares	X								
Medicamentos para el glaucoma	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mejor agudeza visual corregida ( <i>best corrected visual acuity</i> , BCVA) – Snellen	X		X	X	X	X	X	X	X
Tonometría	X		X	X	X	X	X	X	X
Examen con lámpara de hendidura	X		X	X	X	X	X	X	X
Datos quirúrgicos		X							
Evaluación de eventos adversos		X	X	X	X	X	X	X	X
Recuento endotelial	X						X	X	
Biomicroscopía ultrasónica					X		X	X	
Campimetría	X						X	X	X

A los sujetos se les realizó un seguimiento de 24 meses después de la operación. Los procedimientos asociados con cada visita del estudio se detallan y resumen a continuación.

## I.4. Historia clínica y exploración oftalmológica

### I) Historia clínica

Se realizó una minuciosa historia clínica en la visita previa a la cirugía

- Datos epidemiológicos: edad, sexo, raza.
- Se interrogó al paciente respecto a sus antecedentes personales oftalmológicos (cirugías, tratamientos previos, traumatismos, uveítis, etc.) con el fin de descartar la presencia de cualquier criterio de exclusión del estudio. Del mismo modo se investigó la presencia de patologías sistémicas que pudieran influir en la exploración oftalmológica, como hipertensión arterial, diabetes mellitus (concretando tipo, tiempo de evolución y tratamiento), enfermedades cardiovasculares, respiratorias, etc., así como tratamientos generales actuales y previos.
- Se apuntó los tratamientos hipotensores tópicos y/o sistémicos que estaba utilizando el paciente en cada visita.

### II) Exploración oftalmológica

- a) Determinación de agudeza visual mejor corregida para visión lejana: Se utilizó el optotipo TAKAGI (optotipo TAKAGI modelo MT356, Takagi Seiko, Japón)
- b) Determinación de la PIO: se realizó mediante tonometría de aplanación (tonómetro de mano Perkins- Figura 1) tras instilación de fluoresceína sódica 2.5 mg/ml y clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa (Fluotest colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España). Se realizaron dos medidas, empleándose la media de ambas si la diferencia era menor de 2 mmHg. En caso contrario, se realizaba una tercera toma de presión y era el valor de la mediana el anotado.



**Figura 1:** Tonómetro de aplanación Perkins

- c) Examen con lámpara de hendidura: En la exploración preoperatoria se objetivó el estado del ojo, así como la existencia de alguno de los criterios de exclusión definidos para este estudio. En el postoperatorio se determinó el estado de la córnea, el grado, de existir, de inflamación intraocular, la existencia de alguna complicación postquirúrgica y la correcta situación del implante CyPass.
- d) Gonioscopía: La gonioscopía se realizó con lente de tres espejos (Volk three mirror ANF. Ocular Instruments Bellevue, Wa.USA) utilizando Methocel al 2% (Laboratorios Ciba Vision Faure, F—07104 Annonay, France) y tras instilación de clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa (Anestésico Doble colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España).
- En el preoperatorio se aseguraba la correcta visualización del espolón escleral, señal de una correcta amplitud del ángulo camerular, requisito imprescindible para la implantación del dispositivo y criterio de inclusión en el estudio.
- En el postoperatorio no se realizó de rutina sólo para una mejor visualización del implante o cuando no era visible en la lámpara de hendidura.
- e) Fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta con lente de +90 D (Volk SF), previa dilatación de la pupila con colirio de tropicamida (10mg/ml), prestando especial atención a la papila (excavación, relación excavación-papila, anillo neuroretiniano, etc.) y la mácula.

- f) Perimetría automatizada convencional: Se utilizó el campímetro G1-TOP, Octopus 1-2-3 (Haag-Streit, Bern, Suiza).

Antes de realizar la prueba se explicó detalladamente el objetivo de la misma y las instrucciones para realizarla correctamente, ofreciéndose la posibilidad de detener la exploración para descansar y continuar posteriormente. Se añadió la corrección refractiva subjetiva adecuada para visión lejana. El ojo no explorado fue tapado con un oclisor. Se aceptaron como criterios de fiabilidad:

- Falsos positivos y/o falsos negativos menores del 25%
- Pérdidas de fijación inferiores al 25%.

Se utilizó la clasificación de la gravedad del daño del nervio óptico según Hodapp: incipiente si MD: 0 y -6dB, moderado entre -6 y -12dB y daño avanzado si <12 dB

Se consideró progresión campimétrica la aparición de un nuevo defecto reproducible (tres o más puntos no fronterizos pierden 5dB o más, uno o más puntos no fronterizos pierden más de 10 dB), expansión de un defecto pre-existente (dos o más puntos normales dentro de los 15 grados centrales pierden 10 dB o más) o empeoramiento de los valores del defecto medio y de la pérdida de varianza respecto a los valores del campo visual basal.

- g) Biomicroscopía especular: Se empleó el microscopio especular SP-2000P (Topcon Medical Systems Inc, Japan),- Figura 2- acoplado al sistema de análisis de imagen IMAGEnet para Windows.

El microscopio especular SP-2000P captura la imagen de las células del endotelio corneal de manera no invasiva, sin contacto con el ojo. Así, no existe riesgo de transmisión de infecciones mientras que, al favorecer la cooperación del paciente, se reduce el tiempo de exploración. El microscopio presenta una luz de fijación al paciente y realiza la captura de manera automática, existiendo también un modo manual para aquellas ocasiones en que la transparencia de la córnea o el estado endotelial no permite la captura automática. La distancia de captura es de 25 mm.

La imagen del endotelio capturada por el microscopio especular tiene un área de 0.2 mm x 0.5 mm y es enviada al programa IMAGEnet para Windows, que permite el archivo y análisis de la imagen.

Una vez seleccionada la imagen a analizar, se delimita un área de células sobre la que se realiza el conteo de células endoteliales. El programa IMAGEnet

dispone de un sistema de conteo celular automático, que reconoce las células como el espacio comprendido entre unas líneas rectas que define como las paredes de las mismas. Ese sistema suele sobreestimar el conteo e infraestimar el tamaño celular<sup>226</sup>. Por ello, se corrigió el conteo con las herramientas de modificación de la imagen que incluye el programa de análisis, delimitando correctamente las células.

Se obtiene así el parámetro a evaluar, que en este caso es una densidad corneal endotelial central, que se expresa como células/mm<sup>2</sup> y se calcula mediante el conteo de células en un área de dimensiones conocidas. Sólo se cuentan las células cuyos bordes están completamente incluidos dentro del área tratada.

La corrección del conteo celular automático se realizó por el mismo explorador.



**Figura 2.** Microscopio especular Topcon SP-2000P.

- h) Biomicroscopía ultrasónica (BMU): La BMU utilizada (UBM 840,50 MHz, Zeiss Humphrey; Palo Alto, CA) se compone de un transductor montado sobre un brazo articulado, un ordenador y un monitor. Tiene una resolución axial de aproximadamente 10 veces mayor que los ultrasonidos convencionales con una profundidad de penetración de 5 mm.

La exploración se realizó en todos los casos por el mismo examinador según la técnica descrita por García-Feijóo et al<sup>227</sup>

El paciente ha de situarse en decúbito supino. Tras instilación de anestesia tópica (oxibuprocaina 0.40% y tetracaina 0.10%, Anestésico Doble, Alcon Cusi, Barcelona, España), se coloca un blefarostato para conseguir una apertura palpebral correcta para colocación de un medio de contacto (metilcelulosa al

2,5%) que facilite la transmisión de los ultrasonidos y permita obtener cortes de mayor calidad y proceder a la toma de imágenes.

Se obtuvieron cortes horarios del ángulo y de la pars plana, y cortes radiales y transversales de la zona donde el CyPass estaba situado. Se consideraron como hallazgos lo siguiente:

- La presencia de líquido en el espacio supracoroideo definido como un espacio hipoecogénico entre la coroides y la esclera en los cuatro cuadrantes.
- La presencia de líquido peri implante definido como espacio hipoecogénico entre el CyPass y los tejidos circundantes.
- La observación de indentación del CyPass en la pars plana.

### **I.5 Subestudio con Biomicroscopía Ultrasonica**

Se realizó un estudio observacional prospectivo para evaluar el espacio supracoroideo después del implante del CyPass.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica local y se adaptó a las líneas de actuación descritas en la Declaración del Helsinki.

#### **Criterios de selección**

Criterios de inclusión: pacientes diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto (incluyendo pseudoexfoliativos o pigmentarios), PIO no controlada farmacológicamente ( $PIO > 18$  mm Hg con tratamiento farmacológico) y/o signos de progresión del daño glaucomatoso a pesar del tratamiento, el uso de  $\geq 1$  y  $\leq 4$  medicamentos tópicos para disminuir la IOP, fáquico o pseudofáquico. Edad  $> 18$  años, capacidad de comprender el consentimiento informado y de asistir a las visitas programadas, Estadio de glaucoma: incipiente o moderado (según la clasificación de Hodapp), presencia de un ángulo sin patología y abierto (grado  $\geq III$  de Shaffer en los 4 cuadrantes), esclerosis del cristalino (catarata quirúrgica si la agudeza visual  $\leq 0,4$  según la escala decimal).



Criterios de exclusión: glaucoma de ángulo cerrado, córneas opacas que pudieran interferir con la observación del ángulo por gonioscopia, u otra patología ocular que produjera alteración de los resultados obtenidos como traumatismos, degeneración macular, desprendimiento de retina previo...

### Seguimiento

Se realizaron visitas postoperatorias programadas a las 24 horas, a la semana, al mes, a los 2, 6 y 12 meses después de la cirugía. Cada visita incluía un examen oftalmológico completo con MAVC, biomicroscopía con lámpara de hendidura, medida de la PIO con tonometría de aplanación Goldmann (Perkins, MK2; Clement Clarke International, Essex, England) y número de medicaciones antiglaucomatosas. Se realizó una campimetría en las visitas de los 6 y 12 meses.

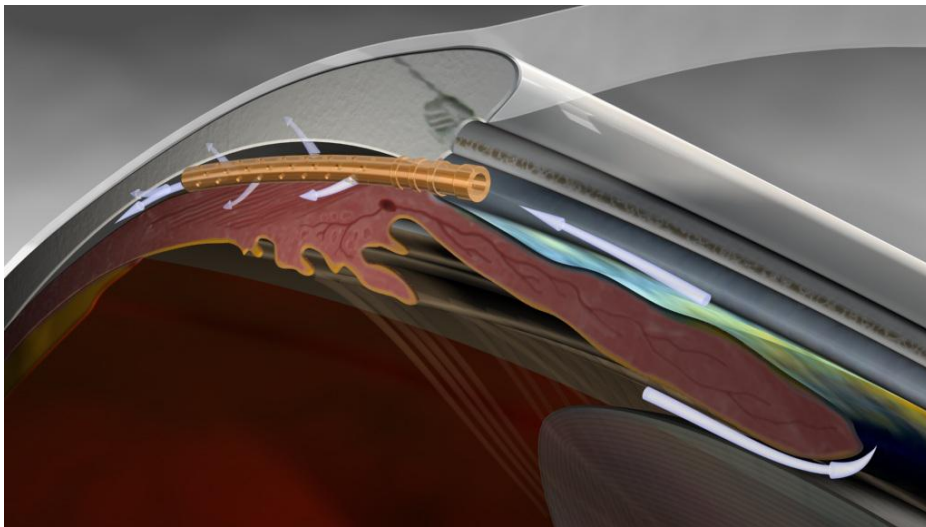
El estudio con BMU se realizó en las visitas de los 2 meses  $\pm 15$  días, 6  $\pm 1$  mes y 12  $\pm 1$  meses tras la cirugía.

## II. MATERIAL

### 1. Dispositivo supracoroideo Cypass

El Cypass es un dispositivo hecho de poliamida biocompatible que se inserta vía ab interno a través de córnea clara. Produce una ciclodiálisis controlada. Es un tubo largo de 6,35 mm con un lumen de extremo a extremo. El diámetro interno es de unas 300 micras.

Como se muestra en la Figura 3 a continuación, el implante está diseñado para redirigir el flujo acuoso desde el extremo proximal del tubo, ubicado en la cámara anterior del ojo, hasta el extremo distal del tubo, ubicado en el espacio supracoroideo.



**Figura 3:** El implante CyPass está hecho de poliamida, un material anteriormente usado en otros dispositivos de implante médicos oftálmicos. Al examinarlo con un aumento mínimo de 10 veces, todos los componentes del implante están esencialmente libres de marcas, rasguños, fisuras.

## 2. El dispositivo de inserción del implante CyPass

El dispositivo de inserción CyPass (Figura 4) consiste en una pieza de policarbonato de grado médico que contiene un tubo de suministro de acero inoxidable que alberga un alambre guía de nitinol de 0,28 mm de diámetro. El *alambre guía* tiene una punta roma con un radio de curvatura de 12,5 mm en el extremo distal para facilitar la ubicación del plano entre la coroides y la esclerótica.

El implante CyPass se carga en el alambre guía antes del procedimiento de implante. El tubo de suministro se inserta a través de una pequeña incisión en córnea clara, hasta el lugar objetivo para la colocación del implante CyPass. En el lugar objetivo para el implante, el alambre guía que contiene el implante CyPass se inserta en el espolón escleral de manera que el implante se coloque en el espacio supracoroideo, dejando el anillo proximal en la cámara anterior. El botón que se encuentra en la manija del tubo de suministro luego se desliza hacia atrás; de esta manera se retrae el alambre guía hacia el tubo de suministro y se libera el implante en el lugar deseado.



**Figura 4:** Dispositivo de inserción

### III. TÉCNICA QUIRÚRGICA

A los pacientes del grupo I se les realizó en primer lugar la cirugía de la catarata mediante facoemulsificación e implante de LIO y posteriormente se les implantó el dispositivo Cypass. A los pacientes del grupo II se les realizó directamente el implante del dispositivo Cypass.

Previamente a la cirugía se instruyó a los pacientes en el empleo de toallitas de higiene palpebral los 3-5 días antes de la cirugía, no empleándose tratamiento tópico antibiótico profiláctico.

Las cirugías se realizaron con anestesia tópica (oxibuprocaina 0.40% y tetracaina 0.10%, Anestésico Doble, Alcon Cusi, Barcelona, España) e intracamerular (lidocaína al 1%).

La intervención comenzaba con el lavado de la piel periocular con solución cutánea de povidona yodada, seguida de la aplicación fondos de saco de povidona yodada diluida al 50% en BSS (Alcon Cusi, Barcelona, España).

Posteriormente se coloca un paño quirúrgico oftálmico (Barrier Ophthalmic Set, Mölnlycke Health Care, Goteborg, Suecia).

#### a) Facoemulsificación

Se realizó una facoemulsificación convencional, según la siguiente secuencia:

- Incisión en córnea clara temporal de 1,5 a 2 mm, (Trapezoidal Knife Cat.Nº E7596, Bausch and Lomb Inc, Rochester, NY)
- Incisión accesoria de paracentesis con cuchillete de 20G (SharpPoint, Reading, PA, Estados Unidos).
- Capsulorrexis circular continua de aproximadamente 5 mm de diámetro mediante cistitomo 30G (Aspen Medical, Redditch, Gran Bretaña) y pinza de capsulorrexis (Moria SA, Antony, Francia).
- Hidrodissección/hidrodelaminación cristaliniiana, con jeringa de 5 ml y cánulas de 25G de viscoexpresión y cámara anterior (Aspen Medical, Redditch, Gran Bretaña).
- Facoemulsificación. Se empleó el facoemulsificador Stellaris (Bausch and Lomb, Rochester, NY, Estados Unidos), con parámetros adaptados a las preferencias de cada cirujano.

- I/A automática de restos corticales.
- Implante de LIO en saco.
- BSS (Alcon Cusi, Barcelona, España) para irrigación y reposición de cámara anterior.
- Hialuronato sódico (Healon®, 10 mg de NaHA, AMO Inc, Madrid, España) como viscoelástico.

b) Inserción del dispositivo supracoroideo Cypass.

La inserción del implante se realiza en la región inferior del ojo entre las 3h y las 9h, zonas opuestas a las incisiones corneales, por lo que debe orientarse la cabeza del paciente para la correcta visualización del ángulo camerular. Para ello se debe girar la cabeza unos 45° hacia el lado opuesto del ojo intervenido y se bascula el cabezal del microscopio quirúrgico 30°, procedimiento idéntico al empleado para realizar una goniotomía. La visualización del ángulo se conseguía mediante el uso de un gonioscopio de Swan-Jacob. (Figura 5)

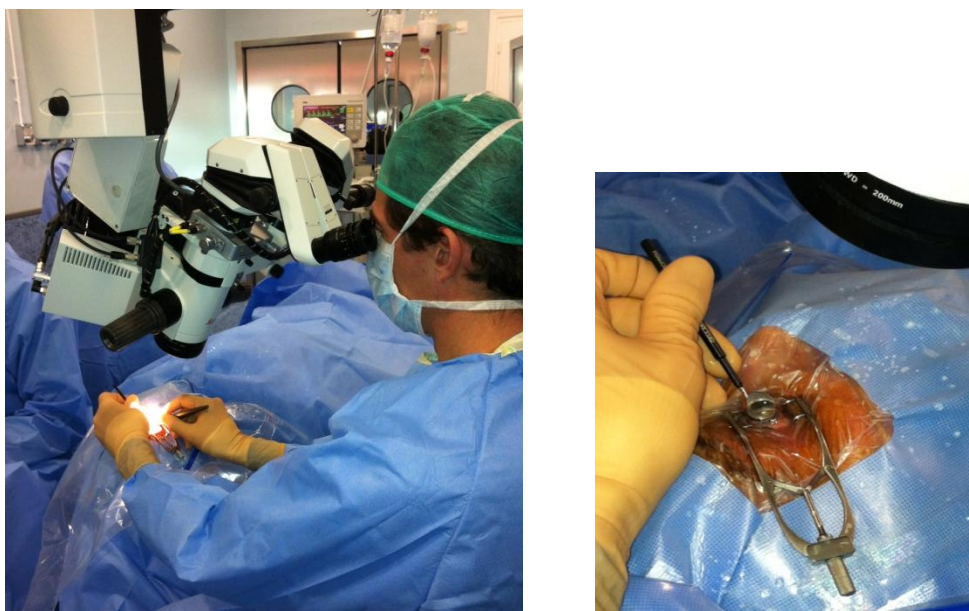
La técnica de inserción del implante Cypass se realiza de la siguiente manera:

- Una vez logrado el efecto de la anestesia, se realiza una paracentesis de 1,5 mm a 2,0 mm (Trapezoidal Knife Cat. Nº E7596, Bausch and Lomb Inc, Rochester, NY) a aproximadamente 180° del lugar deseado para el implante del dispositivo CyPass. En los pacientes intervenidos de forma combinada con la catarata se utiliza la incisión temporal realizada previamente.
- Inyección de acetilcolina intracamerular para contraer la pupila (1% Acetilcolina Cusi, Alcon Cusi, Barcelona, España) en los pacientes del grupo I.
- Irrigación del implante y su aplicador con BSS (Alcon Cusi, Barcelona, España)
- Llenado de la cámara anterior con viscoelástico cohesivo (Healon®, 10 mg de NaHA, AMO Inc, Madrid, España). para ampliar la región del ángulo donde el Cypass va a ser implantado y favorecer una mejor visualización.
- Introducción del aplicador por la incisión corneal, atravesando la cámara anterior hacia el lado opuesto de la incisión.
- Introducción de la punta del implante (biselada) por debajo del espolón escleral siguiendo la curvatura de la esclera, lo que facilita la penetración en el tejido.

- Una vez que el dispositivo está bien colocado con la visualización de los dos anillos proximales, se retira el aplicador. Un pequeño reflujo de sangre puede ocurrir. Si el implante queda algo fuera, se empuja con la punta del aplicador.
- Después del implante del dispositivo CyPass, se realiza una gonioscopia intraoperatoria para confirmar la ubicación y colocación adecuada del dispositivo.
- Se aspira el material viscoelástico oftálmico desde la cámara anterior y se cierra la herida.

Postoperatoriamente, los pacientes fueron tratados con una combinación de antibióticos (tobramicina 0,3%) y corticoides (dexametasona 0,1%) tópicos (Tobradex, Alcon Cusi), cinco veces al día durante la primera semana, y en dosis descendentes durante 4 semanas.

No se realizó un lavado de la medicación hipotensora ocular prequirúrgicamente. Después de la cirugía se suspendió todo tratamiento antiglaucomatoso del ojo operado y éste fue reintroducido si las cifras de PIO no eran las deseadas según el juicio del investigador.



**Figura 5:** Realización de la técnica con angulación de la cabeza del paciente 45° y balanceando el cabezal 30°. La correcta visualización del ángulo se consigue gracias a un gonioscopio de contacto.

## Complicaciones y efectos adversos

A continuación se detallan los efectos adversos posibles asociados con el glaucoma y/o los procedimientos quirúrgicos de cataratas combinados que razonablemente podrían esperarse. Estos ejemplos específicos incluyen, entre otros, los siguientes:

- Rotura de cápsula posterior.
- Desgarro de cápsula anterior.
- Vítreo en la cámara anterior.
- Hipema intraquirúrgico significativo.
- Pérdida del vítreo no relacionada con el procedimiento de cataratas.
- Hemorragia, derrame o desprendimiento coroideo.
- Lesión o traumatismo importante en el iris.
- Daño importante en la córnea.
- Diálisis zonular.
- Dolor crónico en el ojo del estudio presente durante más de 3 meses después de la cirugía.
- Presencia de cámara anterior plana con contacto del cristalino/la córnea o escasa profundidad de la cámara con aposición iridocorneal sin contacto del cristalino/ la córnea.
- Pérdida de dos líneas (10 letras) o más de la mejor agudeza visual corregida a los 3 meses o más después de la cirugía.
- Hipotonía (definida como IOP < 6 mmHg) luego de 1 mes o más después de la operación, o maculopatía hipotónica.
- Dispositivo obstruido por el iris, vítreo, cristalino, crecimiento excesivo de tejido fibroso, fibrina o sangre.
- Inflamación (definida como cualquier tipo de inflamación que requiere tratamiento con medicamentos antiinflamatorios tópicos, subtenonianos o sistémicos) que dura 1 mes o más.
- Endoftalmitis.
- Hipema persistente de más de 2 mm presente durante más de 1 día después de la cirugía.
- Opacidad, descompensación o edema clínicamente significativo de la córnea.

- Complicaciones de la retina (diálisis, desgarros del colgajo, desprendimiento de retina o vitreorretinopatía proliferativa).
- Eventos que derivan en una nueva intervención quirúrgica ocular no prevista (distinta de la paracentesis para liberar presión antes de 1 semana después de la cirugía o la implantación de un dispositivo CyPass adicional).
- Sensación importante de tener un cuerpo extraño a los 3 meses o más después de la cirugía.
- Inflamación persistente y clínicamente significativa después de 1 mes de la cirugía.



## D) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó una tabla Excel (Microsoft Office Excel® , Redmond, USA versión 2007) para la recogida de datos.

Los cálculos y test estadísticos adecuados para el procesamiento y análisis de cada tipo de variable se ha realizado mediante el software estadístico SPSS versión 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil en caso de asimetría.

Para evaluar las diferencias entre las variables cualitativas basales y los end-points se empleó el test de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Para evaluar las diferencias en las variables cuantitativas se empleó el test de la t de Student. Para evaluar el cambio en el tiempo de las variables cuantitativas se utilizó un análisis de la varianza de medidas repetidas (MANOVA). Para evaluar la evolución de los porcentajes se utilizó el test  $\chi^2$  de tendencia lineal.

Se ajustaron modelos de regresión logística para evaluar los factores asociados al éxito (control de presión intraocular con mínimo número de fármacos) Se estableció una estrategia de construcción del modelo a partir de las variables que en el análisis univariado presentaron  $p < 0,05$  en los contrastes de hipótesis o biológicamente relevantes. Se presentan las “odds ratios” (razón de ventajas) y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Los parámetros del modelo logístico jerárquico ajustado se estimaron con el método de máxima verosimilitud.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de varianzas.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor a 0,05

# RESULTADOS

## I. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

### Grupo I: Cirugía combinada

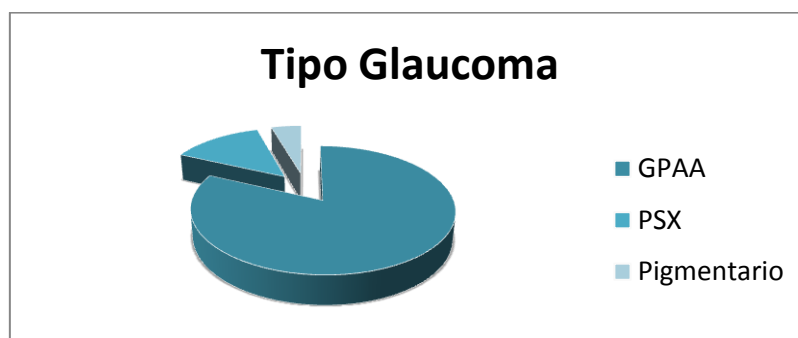
22 pacientes fueron incluidos en el grupo I. Todos ellos eran sujetos caucásicos, que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión.

12 de los pacientes eran hombres (54,5%) y 10 mujeres (45,5%).

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio era de **74,55**  $\pm$  7,89 años (rango 55-88 años).

Los ojos tratados fueron 9 ojos derechos (40,9%) y 13 ojos izquierdos (59,1%)

En cuanto al tipo de glaucoma que presentaban, 18 pacientes (81,8%) tenían GPAA, tres pacientes (13,6%) glaucoma pseudoexfoliativo y un paciente (4,5%) glaucoma pigmentario (Figura 1 ).



**Figura 1:** Tipos de glaucoma Grupo I

Ningún paciente tenía cirugía ocular previa. Cinco pacientes (22,7%) habían sido previamente tratados con trabeculoplastia láser (SLT) en el ojo de estudio.

La longitud axial media de los 22 pacientes fue de **24,29**±1,94 mm (rango 22,28-29,87 mm).

La AV media prequirúrgica fue de 0,37 en la escala decimal.

Respecto a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), el 27,3% estaban anticoagulados, 81,8% tenían hipertensión arterial tratada y 18,2% tenían diabetes mellitus tipo II en tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina.

A lo largo del estudio se perdieron dos pacientes: una por fallecimiento a causa de un cáncer de páncreas terminal después de los 6 meses de seguimiento, sin relación con el dispositivo de estudio, otro paciente tras 18 meses de seguimiento por desplazamiento a otra ciudad.

Una paciente tuvo que salir del protocolo por PIO no controladas y progresión del defecto campimétrico y operada con un dispositivo de drenaje (válvula de Ahmed) tras 22 meses de seguimiento.

### *Grupo II: cirugía aislada*

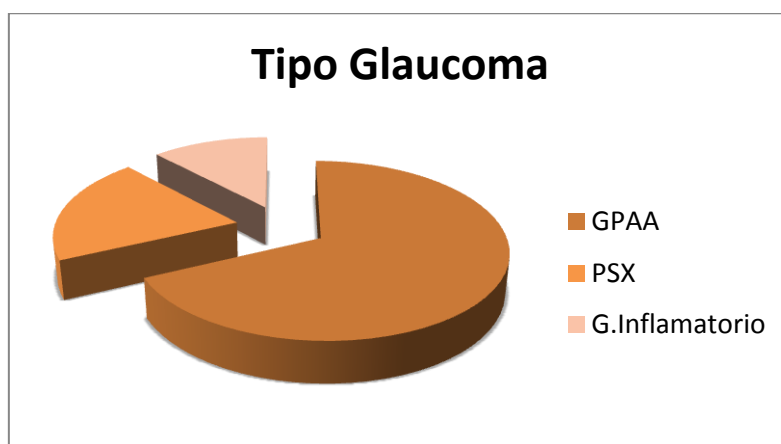
25 pacientes fueron incluidos en el grupo II. Todos ellos eran sujetos caucásicos, que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión.

12 de los pacientes eran hombres (48,0%) y 13 mujeres (52,0%).

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio era de **74,72** ± 8,37 años (rango 57-89 años).

Los ojos tratados fueron 13 ojos derechos (52,0%) y 12 ojos izquierdos (48,0%)

En cuanto al tipo de glaucoma que presentaban, 17 pacientes (68,0%) tenían GPAA, cinco pacientes (20,0%) glaucoma pseudoexfoliativo y tres pacientes (12,0%) glaucoma inflamatorio



**Figura 2:** Tipos de glaucoma en los pacientes del Grupo II.

19 pacientes (76%) eran pseudofáquicos. Diez pacientes (40%) tenían una cirugía previa de glaucoma (trabeculectomía o facotrabeculectomía). Nueve pacientes (56%) habían sido previamente tratados con trabeculoplastia láser en el ojo de estudio (tres habían sido tratados con ALT, tres con ALT y tres con ALT y SLT).

La longitud axial media de los 25 pacientes fue de **23,36±1,79** mm (rango 20,99-29,76 mm).

La AV media prequirúrgica fue de 0,5 en la escala decimal.

Respecto a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), el 8% estaban anticoagulados, 80% tenían hipertensión arterial tratada y 16% tenían Diabetes Mellitus tipo II en tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina.

A lo largo del seguimiento seis pacientes abandonaron el estudio antes de finalizar el seguimiento de 24 meses por presiones intraoculares no controladas pese a la cirugía con Cypass y medicación tópica por lo que se decidió intervenirles con un dispositivo de drenaje (implante de Ahmed). Un paciente se operó a los 6 meses de seguimiento, otros tres se operaron entre los 9-12 meses de seguimiento, un paciente a los 20 meses, y una paciente, en la revisión de los 24 meses, estaba pendiente de cirugía. Un paciente abandonó el estudio a los 6 meses por extrusión del dispositivo y recolocación de uno nuevo.

Tres pacientes se perdieron: dos pacientes por fallecimiento. Un paciente murió a los 19 meses por fallo renal agudo tras diagnóstico de un colangiocarcinoma, otro paciente murió de un infarto de miocardio a los 21 meses. La otra paciente se mudó de ciudad tras la visita de los 18 meses.

La tabla 1 resume las características demográficas de los pacientes de este estudio.

	Grupo I	GrupoII
Número de sujetos	22	25
Edad media	74,55±7,89	74,72±8,37
Longitud Axial (mm)	24,29±1,94	23,36±1,79
Sexo		
Hombres	12	12
Mujeres	10	13
Glaucoma		
GPAA	18 (81,8%)	17 (68%)
PEX	3 (13,6%)	5 (20%)
PIGM/INFL	1 (4,5%)	3 (12%)
Trabeculoplastia láser (SLT)	5 (22,7%)	14 (56%)
Cirugía previa		
Catarata	0	12 (48%)
Trabeculectomía	0	3 (12%)
Facotrabeculectomía	0	0
Catarata y trabe	0	6 (24%)
FRCV		
Anticoagulados	6 (27,3%)	2 (8%)
HTA	18 (81,8%)	20 (80%)
DM tipo II	4 (18,2%)	4 (16%)

**Tabla 1:** Resumen de las características demográficas de la población de estudio.

## II. CIRUGÍA

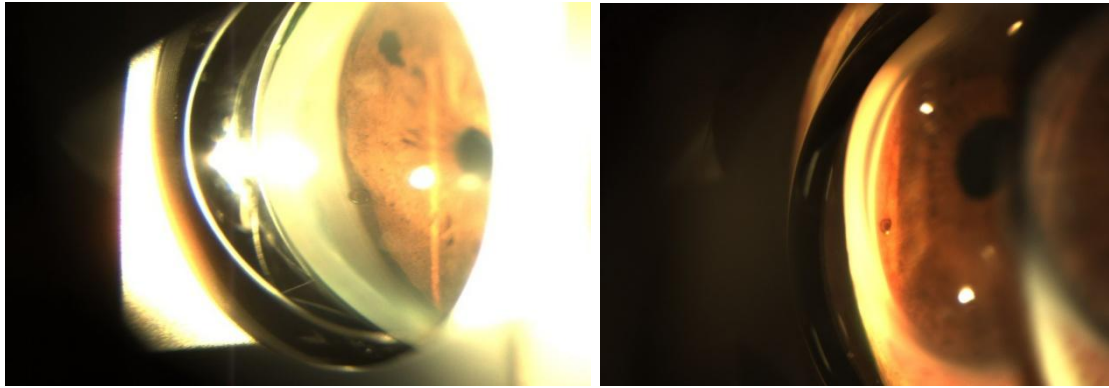
La cirugía fue llevada a cabo por dos cirujanos de similar experiencia en cirugía del glaucoma y de la catarata sin complicaciones en ninguna de las intervenciones.

- Los pacientes del *Grupo I* fueron intervenidos de cirugía combinada de catarata e implante del CyPass. Primero se realizó la facoemulsificación e implante de LIO sin que existiera ninguna complicación en esta fase. Una vez finalizada, utilizando la incisión principal, se colocó el implante Cypass.
- Los pacientes del *Grupo II* fueron intervenidos con implante del dispositivo Cypass aislado.

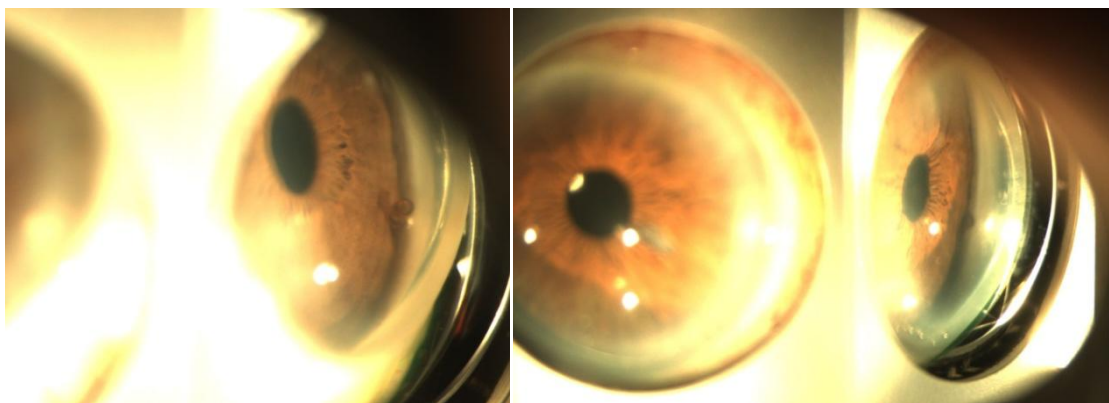
No acontecieron efectos adversos relacionados con el implante CyPass durante la cirugía. En cuatro ojos se observó un mínimo sangrado, lo que no se considera una complicación sino un acontecimiento fisiológico resultado de reflujo de sangre por el paso abierto por el Cypass. La implantación del Cypass se consiguió en el primer intento en todos los casos excepto en un paciente que se necesitó un segundo intento, sin mucha dificultad añadida.

En el postoperatorio se observó la correcta colocación del implante (Figura). Se podía ver en la lámpara de hendidura si tenía uno o más anillos visibles. En otros casos se necesitaba poner la lente de gonioscopia para visualizarlo. Se clasificó en tres grupos:

- Posición 1: solo está el visible el reborde del implante con gonioscopia
- Posición 2: visible 1 o 2 anillos con lámpara de hendidura
- Posición 3: visibles 3 anillos, riesgo de contacto endotelial.



**Posición 1:** Solo reborde Cypass visible



**Posición 2:** 1 o 2 anillos visibles

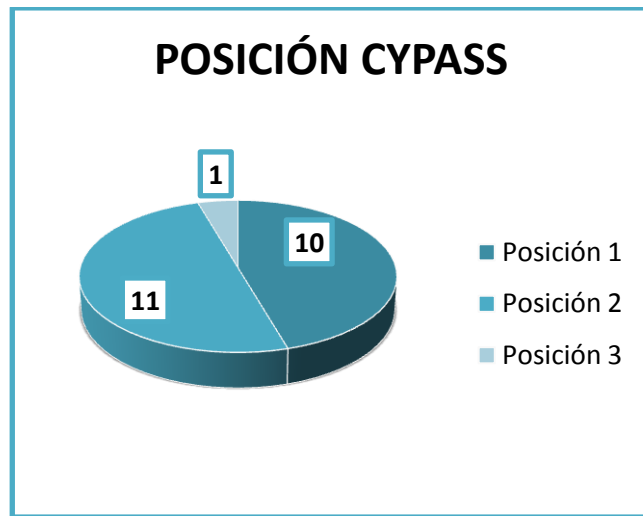


**Posición 3:** 3 anillos visibles, riesgo contacto endotelial.

**Figura 3:** Visualización del implante

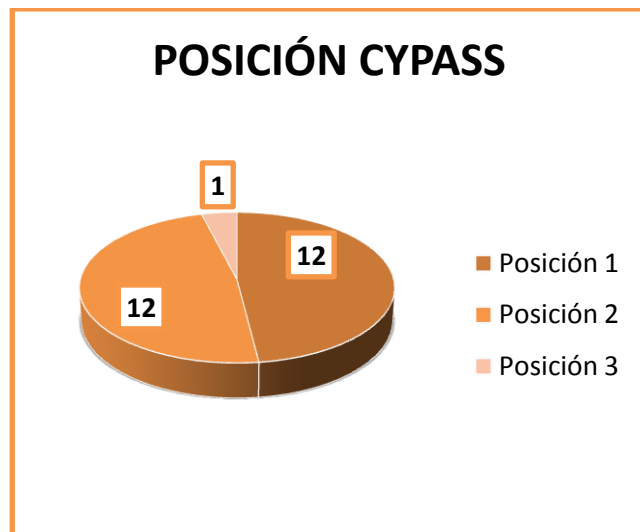
Grupo I: cirugía combinada

POSICIÓN	1	2	3
Nº PACIENTES	10	11	1



Grupo II: cirugía aislada

POSICIÓN	1	2	3
Nº PACIENTES	12	12	1





### III. RESULTADOS TENSIONALES Y TRATAMIENTO HIPOTENSOR

No se realizó un lavado de la medicación hipotensora ocular, por lo que no se pudo obtener medidas de PIO sin medicación previa a la cirugía de glaucoma. Después de la cirugía se pidió a todos los pacientes que suspendieran toda la medicación de glaucoma del ojo operado.

#### Grupo I: Cirugía combinada

La PIO media en la visita basal era de **19,77± 5,69** mmHg (PIO con, al menos, un colirio antiglaucomatoso)

Al mes la PIO media era de 13,27±3,18, lo que supone un descenso de 6,50±5,57 mmHg (32,9%); los 3 meses, la PIO media era de 15,90±5,12, lo que supone un descenso de 4,15±8,03 mmHg (21,0%); a los 6 meses, la PIO media era de 14,18±3,61, lo que supone un descenso de 5,59±6,38 mmHg (28,3%), siendo todos estos datos estadísticamente significativos

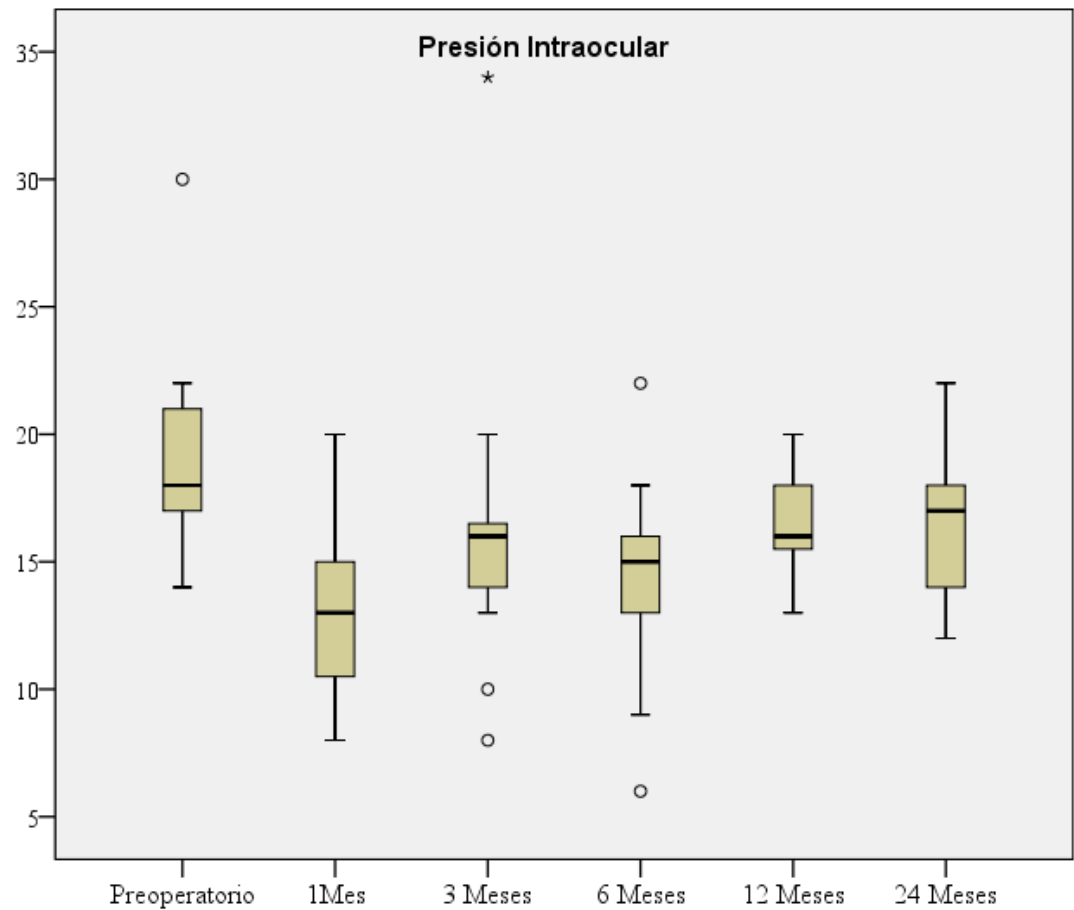
A los 12 meses, la PIO media era de **16,52±1,74** mmHg. Ello supone un descenso estadísticamente significativo del 16,8 % ( $P < 0,05$ ). La reducción media de la PIO al final del año seguimiento fue de 3,33 ±5,75 mmHg.

A los 24 meses, la PIO media era de **16,58±2,73** mmHg. Ello supone un descenso estadísticamente significativo del 16,1% ( $P = 0,008$ ). La reducción media de la PIO al final del seguimiento fue de 2,47 ±3,64 mmHg.

La tabla 2 muestra los resultados tensionales durante el seguimiento y la figura 3 representa tales resultados.

Seguimiento	N	PIO Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
<b>Preoperatorio</b>	22	19,7727	5,69822	14,00	40,00
<b>1 Mes</b>	22	13,2727	3,18002	8,00	20,00
<b>3 Meses</b>	20	15,9000	5,11859	8,00	34,00
<b>6 Meses</b>	22	14,1818	3,60735	6,00	22,00
<b>12 Meses</b>	21	16,5238	1,74983	13,00	20,00
<b>24 Meses</b>	19	16,5789	2,73487	12,00	22,00

**Tabla 2:** PIO a lo largo del seguimiento en el Grupo I (combinada)



**Figura 3:** PIO a lo largo del seguimiento

El descenso de la PIO durante el seguimiento fue significativo respecto a la basal en todas las visitas. La tabla 3 muestra los descensos medios de la PIO respecto al valor basal

Descenso de PIO (mmHG)	N	Media	Desviación Estándar	95% IC para la diferencia		Descenso %	p
				Inferior	Superior		
1 Mes	21	6,50	5,57	4,02	8,97	32,9%	<0,001
3 Meses	19	4,23	7,02	0,81	7,64	21,0%	0,032
6 Meses	21	5,59	6,38	2,76	8,42	28,3%	0,001
12 Meses	20	3,33	5,75	0,71	5,95	16,8%	0,015
24 Meses	19	2,47	3,64	0,72	4,23	16,1%	0,008

**Tabla 3:** Descenso medio de PIO respecto a la basal Grupo I (combinada)

Si en vez de eliminar los pacientes perdidos tanto por fallecimiento o desplazamiento a otra ciudad como por fracaso, se estudian los resultados con la última PIO registrada, los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Descenso de PIO (mmHG)	N	Media	Desviación Estándar	95% IC para la diferencia		Descenso %	p
				Inferior	Superior		
1 Mes	21	6,50	5,57	4,02	8,97	32,9%	<0,001
3 Meses	19	4,23	7,02	0,81	7,64	21,0%	0,032
6 Meses	21	5,59	6,38	2,76	8,42	28,3%	0,001
12 Meses	21	3,64	5,79	1,06	6,20	18,4%	0,008
24 Meses	21	3,54	5,62	1,05	6,04	17,9 %	0,007

• **TRATAMIENTO HIPOTENSOR**

Es importante recordar que el valor medio de la PIO basal (previa a la intervención quirúrgica) se obtuvo sin periodo de lavado, por lo que todos los pacientes empleaban, al menos, un fármaco hipotensor.

Así, el número medio de medicación empleada antes de la cirugía era de **1,91±0,61** (rango 1-3).

Al mes, el número medio de fármacos era de 0,23±0,61, lo que supone un descenso de 1,68±0,89 fármacos (88,0%); a los 3 meses, el número medio de fármacos era de 0,09±0,29, lo que supone un descenso de 1,81±0,73 fármacos (94,7%); a los 6 meses, el número medio de fármacos era de 0,33±0,66, lo que supone un descenso de fármacos 1,61±0,80 (84,3%) siendo todos estos datos estadísticamente significativos.

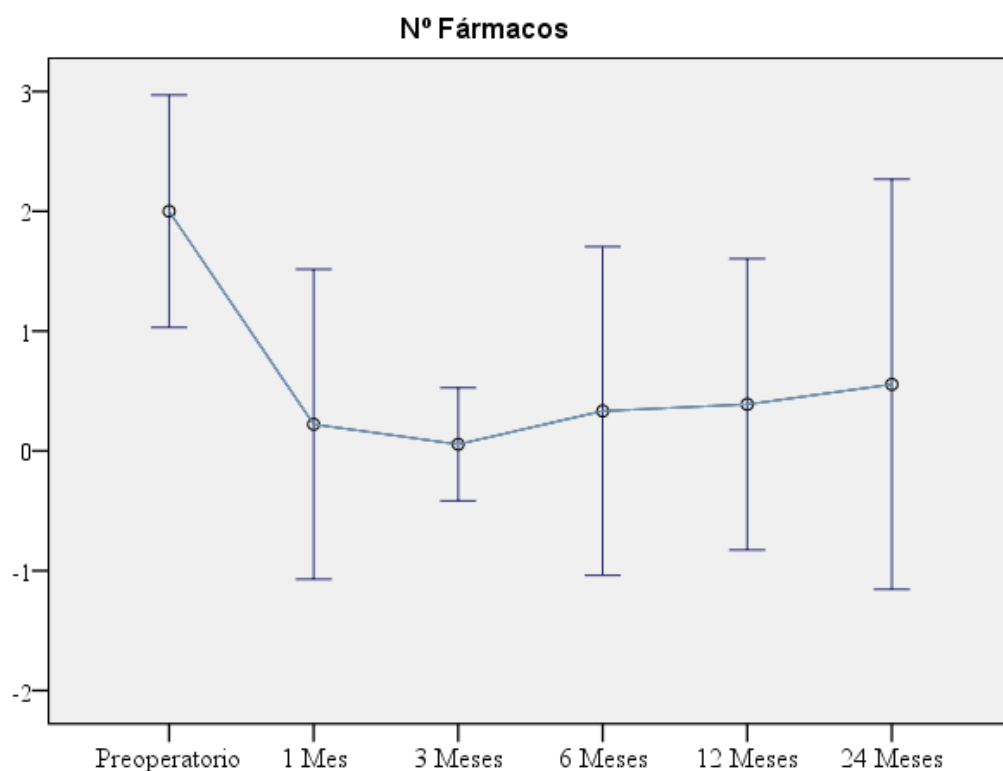
A los 12 meses, el número medio de fármacos antiglaucomatosos empleados era **de 0,38±0,58** (rango 0-2), lo que supone un descenso medio significativo de las medicaciones de 1,57± 0,81(P<0,001).

A los **24 meses**, el número medio de fármacos antiglaucomatosos empleados era **de 0,53±0,84** (rango 0-3), lo que supone un descenso medio significativo de las medicaciones de 1,53± 0,22(P<0,001).

La tabla 4 muestra el número medio de fármacos empleados en cada visita, junto al rango, mientras que la figura 4 muestra la evolución del uso de fármacos durante el estudio.

Seguimiento	N	Nº medio fármacos	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Preoperatorio	22	1,9091	0,61016	1	3
1 mes	22	0,2273	0,61193	0	2
3 meses	22	0,0909	0,29424	0	1
6 meses	21	0,3333	0,65828	0	2
12 meses	21	0,3810	0,58959	0	2
24 meses	19	0,5263	0,84119	0	3

**Tabla 4:** Media de fármacos utilizados en el grupo I (combinada) en el tiempo



**Figura 4:** Número medio de fármacos  $\pm$  2DE a lo largo del seguimiento

En la tabla 5 se muestra la media de las diferencias entre cada visita y la basal, que fue significativa en todas las visitas.

Descenso de nº fármacos	N	Media	Desviación Estándar	95% IC para la diferencia		Descenso %	p
				Inferior	Superior		
1 Mes	21	1,68	0,89	1,28	2,07	88,0%	<0,001
3 Meses	21	1,81	0,73	1,49	2,14	94,7%	<0,001
6 Meses	20	1,61	0,80	1,25	1,98	84,3%	<0,001
12 Meses	20	1,57	0,81	1,20	1,94	82,2%	<0,001
24 Meses	19	1,53	0,22	1,06	1,99	80,1%	<0,001

**Tabla 5:** Descenso medio del número de fármacos respecto al basal Grupo I (Combinada)

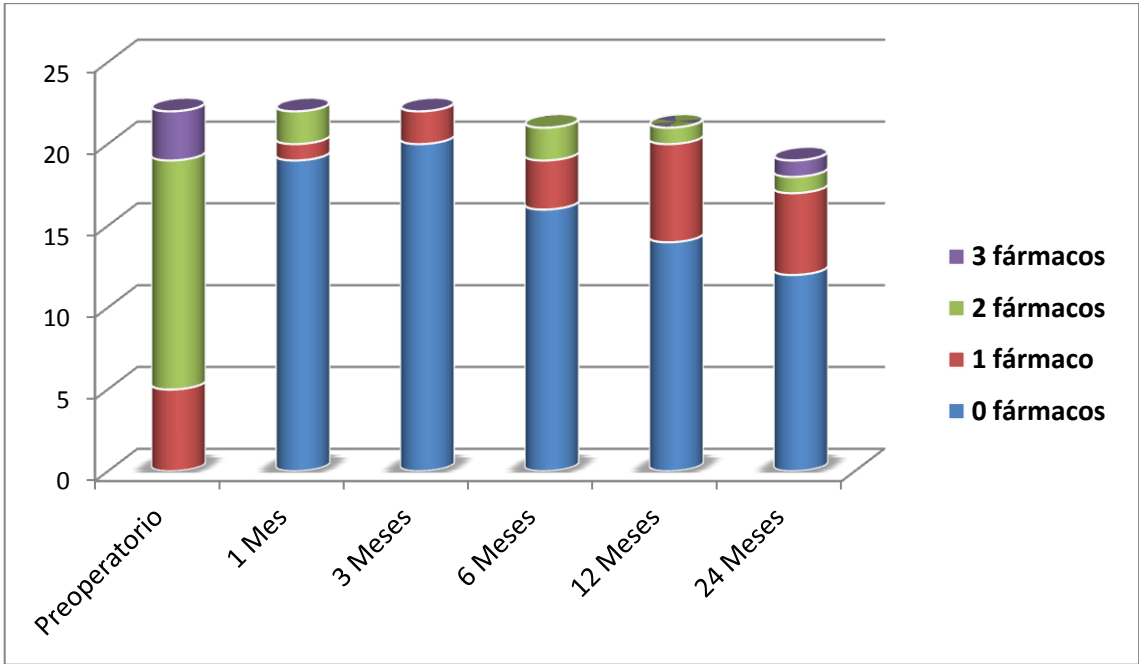
Así mismo si incluimos todos los pacientes con el último número de fármacos utilizados registrado se obtiene la siguiente tabla:

Descenso de nº fármacos	N	Media	Desviación Estándar	95% IC para la diferencia		Descenso %	p
				Inferior	Superior		
1 Mes	21	1,68	0,89	1,28	2,07	88,0%	<0,001
3 Meses	19	1,81	0,73	1,49	2,14	94,7%	<0,001
6 Meses	21	1,61	0,80	1,25	1,98	84,3%	<0,001
12 Meses	21	1,55	0,80	1,19	1,90	81,2%	<0,001
24 Meses	21	1,36	1,04	0,90	1,82	71,2%	<0,001

La tabla 6 y figura 5 muestran la frecuencia de empleo de medicamentos hipotensores en cada una de las visitas.

Nº fármacos	Preoperatorio	1 Mes	3 Meses	6 M	12 M	24 M
0 fármacos	0	19	20	16	14	12
1 fármaco	5	1	2	3	6	5
2fármaco	14	2	0	2	1	1
3fármacos	3	0	0	0	0	1

**Tabla 6:** Medicación hipotensora en cada visita del seguimiento (Grupo I-combinada)



**Figura 5:** Medicación hipotensora en cada visita del seguimiento

A continuación se describe el tipo de fármacos y frecuencia de uso en los pacientes del Grupo I.

Tiempo	PRE		1M		3M		6M		12M		24 M	
Fco/distribución	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
PG	3	13,6%	-	-	1	50%	1	20%	3	50%	3	43%
BB	1	4,5%	1	33%	1	50%	2	40%	2	33,3%	2	29%
PG+BB	8	36,0%	-	-	-	-	1	20%	-	-	-	-
BB+IAC	2	9,1%	2	67%	-	-	1	20%	-	-	1	14%
BB+Alfa	2	9,1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PG+IAC	4	18,2%	-	-	-	-	-	-	1	16,7%	-	-
PG+BB+IAC	2	9,1%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	14%
Nº Pacientes	22	100%	3	100%	2	100%	5	100%	6	100%	7	100%

*PG: prostaglandinas; BB: betabloqueantes; C: inhibidores de la anhidrasa carbónica; alpha: alfa-2-agonistas*

**Tabla 7:** Distribución de los pacientes del grupo I según tipo de tratamiento utilizado a lo largo del tiempo.

Grupo II: cirugía aislada

La PIO media en la visita basal era de **23,36± 5,07 mmHg** (PIO con, al menos, un fármaco antiglaucomatoso).

Al mes la PIO media era de 18,04±8,92, lo que supone un descenso de 5,32±11,3 mmHg (22,8%); los 3 meses, la PIO media era de 18,00±7,03, lo que supone un descenso de 5,36±9,23 mmHg (22,9%); a los 6 meses, la PIO media era de 16,87±4,34, lo que supone un descenso de 6,69±4,59 mmHg (28,6%), siendo todos estos datos estadísticamente significativos

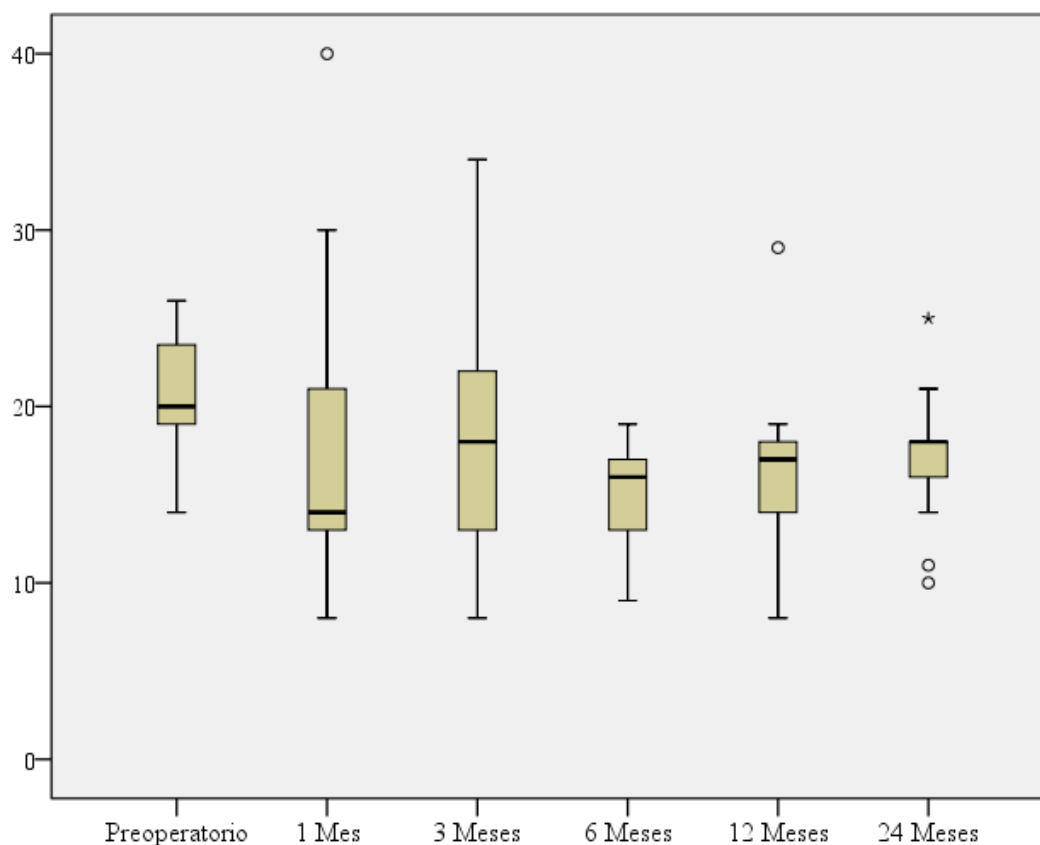
A los 12 meses, la PIO media era de **17,55± 5,17 mmHg**. Ello supone un descenso estadísticamente significativo del 23,11 % (P<0,001). La reducción media de la PIO al final del seguimiento fue de 5,40 ± 5,51 mmHg.

A los 24 meses, la PIO media era de **17,07± 3,63 mmHg**. Ello supone un descenso estadísticamente significativo del 26,93% (P=0,008). La reducción media de la PIO al final del seguimiento fue de 6,29 ± 4,67 mmHg.

	N	PIO Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Rango
Preoperatorio	25	23,3600	5,07346	14,00	36,00	22,00
1 Mes	25	18,0400	8,92319	6,00	40,00	34,00
3 Meses	25	18,0000	7,03562	8,00	34,00	26,00
6 Meses	23	16,8696	4,34118	9,00	28,00	19,00
12 Meses	20	17,5500	5,17560	8,00	30,00	22,00
24 meses	15	17,0700	3,63116	10,00	25,00	15,00

**Tabla 8:** Resultados tensionales a lo largo del seguimiento Grupo II (aislada)





**Figura 6:** Evolución de la presión intraocular en el grupo II

El descenso de la PIO durante el seguimiento fue significativo respecto a la basal en todas las visitas. La tabla muestra los descensos medios de la PIO respecto al valor basal.

Descenso de PIO (mmHg)	N	Media	Desv. Estándar	95% IC para la diferencia		Descenso %	p
				Inferior	Superior		
1Mes	24	5,32	11,33	0,64	9,99	22,8	0,027
3 meses	24	5,36	9,23	1,54	9,17	22,9	0,008
6 meses	22	6,69	4,59	4,70	8,68	28,6	<0,001
12 meses	19	5,40	5,51	2,81	7,98	23,1	<0,001
24 meses	15	6,29	4,67	0,72	4,23	26,9	0,008

**Tabla 9:** Descenso medio de PIO respecto a la basal Grupo II (aislada)

En la siguiente tabla se muestran los resultados incluyendo a todos los pacientes. Se calcula con el último valor de PIO registrado previo al abandono por fallecimiento, desplazamiento a otra ciudad o fracaso y necesidad de nueva intervención.

Descenso de PIO (mmHg)	N	Media	Desv. Estándar	95% IC para la diferencia		Descenso %	p
				Inferior	Superior		
1Mes	24	5,32	11,33	0,64	9,99	22,8	0,027
3 meses	24	5,36	9,23	1,54	9,17	22,9	0,008
6 meses	24	6,24	4,68	4,31	8,17	26,7	<0,001
12 meses	24	5,28	5,10	3,17	7,38	22,6	<0,001
24 meses	24	4,88	4,55	3,00	6,76	20,9	<0,001

• **TRATAMIENTO HIPOTENSOR**

Es importante recordar que el valor medio de la PIO basal (previa a la intervención quirúrgica) se obtuvo sin periodo de lavado, por lo que todos los pacientes empleaban, al menos, un fármaco hipotensor.

Así, el número medio de fármacos empleados antes de la cirugía era de **2,80±0,70** (rango 2-4).

Al mes, el número medio de fármacos era de 0,36±0,86, lo que supone un descenso de 2,44±1,15 fármacos (87,1%); a los 3 meses, el número medio de fármacos era de 0,92±0,10, lo que supone un descenso de 1,88±1,23 fármacos (67,1%); a los 6 meses, el número medio de fármacos era de 1,26±1,18, lo que supone un descenso de 1,56±1,23 fármacos (55,71%) siendo todos estos datos estadísticamente significativos.

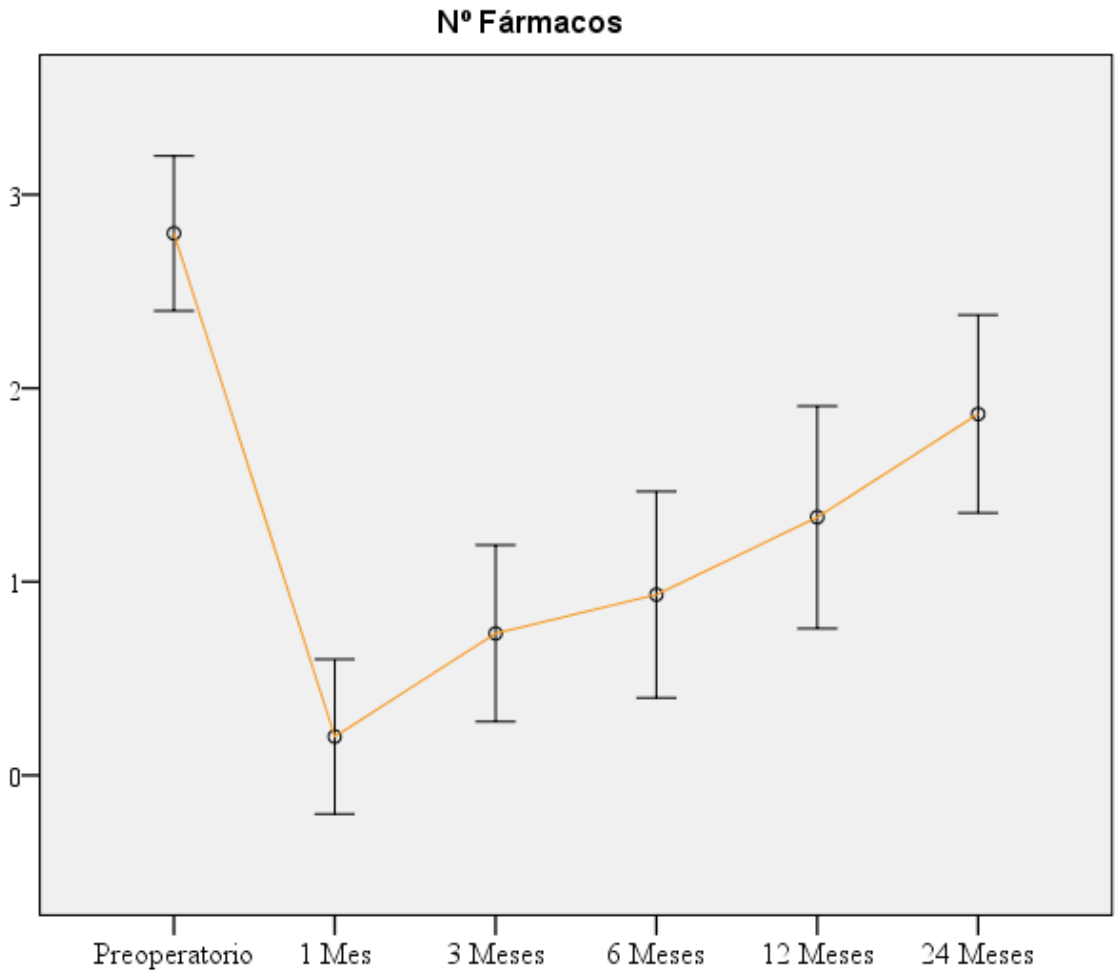
A los 12 meses, el número medio de fármacos antiglaucomatosos empleados era de **1,70±1,12** (rango 0-3), lo que supone un descenso medio significativo de las medicaciones del 1,1±1,33 (P=0,002)

A los **24 meses**, el número medio de fármacos antiglaucomatosos empleados era de **1,87±0,99** (rango 0-3), lo que supone, al finalizar el seguimiento, un descenso medio significativo de las medicaciones del 0,93±1,43 (P=0,025)

La tabla 10 muestra el número medio de fármacos empleados en cada visita, junto al rango, mientras que la figura 7 muestra la evolución del uso de fármacos durante el estudio.

Seguimiento	N	Nº medio fármacos	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Preoperatorio	25	2,8000	0,70711	2,00	4,00
1 Mes	25	0,3600	0,86023	0,00	3,00
3 Meses	25	0,9200	0,99666	0,00	3,00
6 Meses	23	1,2609	1,17618	0,00	3,00
12 meses	20	1,7000	1,12858	0,00	3,00
24 Meses	15	1,8701	0,99001	0,00	3,00

**Tabla 10:** Media de fármacos utilizados en el tiempo (Grupo II-aislada)



**Figura 7:** N° medio de fármacos ± 2 DE utilizados durante el seguimiento.

**Tabla 11:** Descenso medio del número de fármacos respecto al basal Grupo II (aislada)

Descenso de nº fármacos	N	Media	Desv. Estándar	95% IC para la diferencia		Descenso %	P
				Inferior	Superior		
1 Mes	24	2,44	1,15	1,96	2,91	87,1	<0,001
3 Meses	24	1,88	1,23	1,37	2,39	67,1	<0,001
6 Meses	22	1,56	1,23	1,03	2,10	55,7	<0,001
12 Meses	19	1,1	1,33	0,47	1,72	39,3	0,002
24 Meses	15	0,93	1,44	0,14	1,73	33,2	0,025

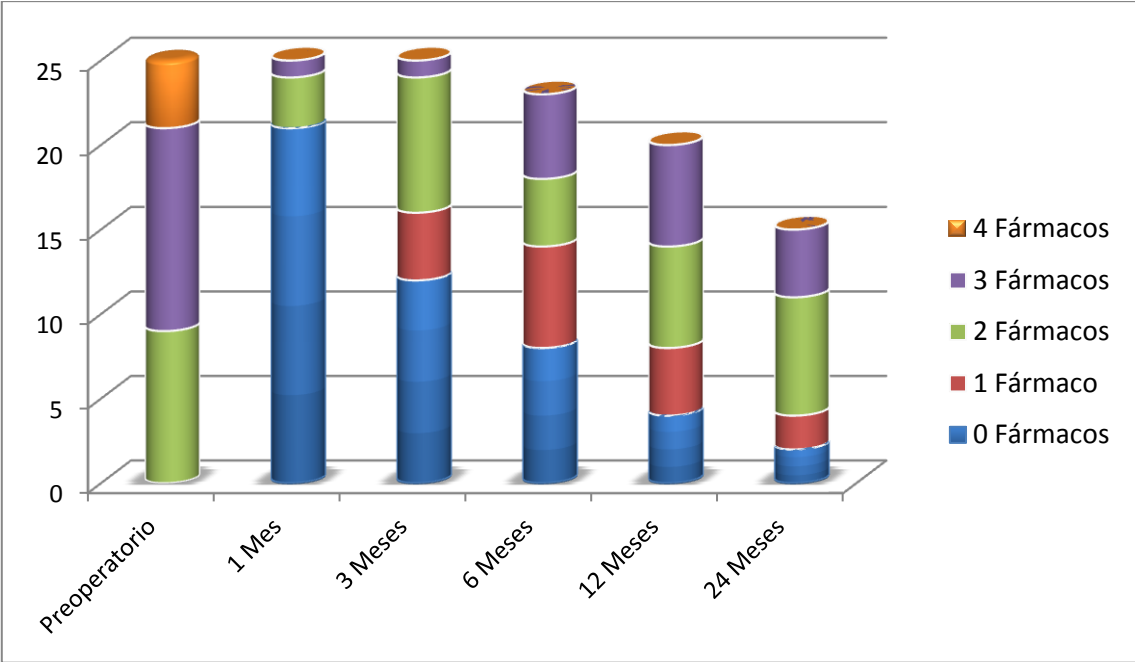
En la siguiente tabla se muestran los resultados incluyendo a todos los pacientes. Se calcula con el último valor de PIO registrado previo al abandono por fallecimiento, desplazamiento a otra ciudad o fracaso y necesidad de nueva intervención.

Descenso de nº fármacos	N	Media	Desv. Estándar	95% IC para la diferencia		Descenso %	P
				Inferior	Superior		
1 Mes	24	2,44	1,15	1,96	2,91	87,1	<0,001
3 Meses	24	1,88	1,23	1,37	2,39	67,1	<0,001
6 Meses	24	1,52	1,23	1,01	2,03	54,3	<0,001
12 Meses	24	1,12	1,27	0,60	1,64	40	<0,001
24 Meses	24	0,80	1,22	0,30	1,31	28,6	0,003

Empleo de medicación hipotensora en cada visita del seguimiento (tabla 12 y figura 8)

Nº fármacos	Preoperatorio	1 Mes	3 Meses	6 Meses	12 Meses	24 Meses
0	0	21	12	8	4	2
1	0	0	4	6	4	2
2	9	3	8	4	6	7
3	12	1	1	5	6	4
4	4	0	0	0	0	0

**Tabla 12:** Medicación hipotensora en cada visita del seguimiento (Grupo II-aislada)



**Figura 8:** N° medio de fármacos utilizados a lo largo del seguimiento Grupo II

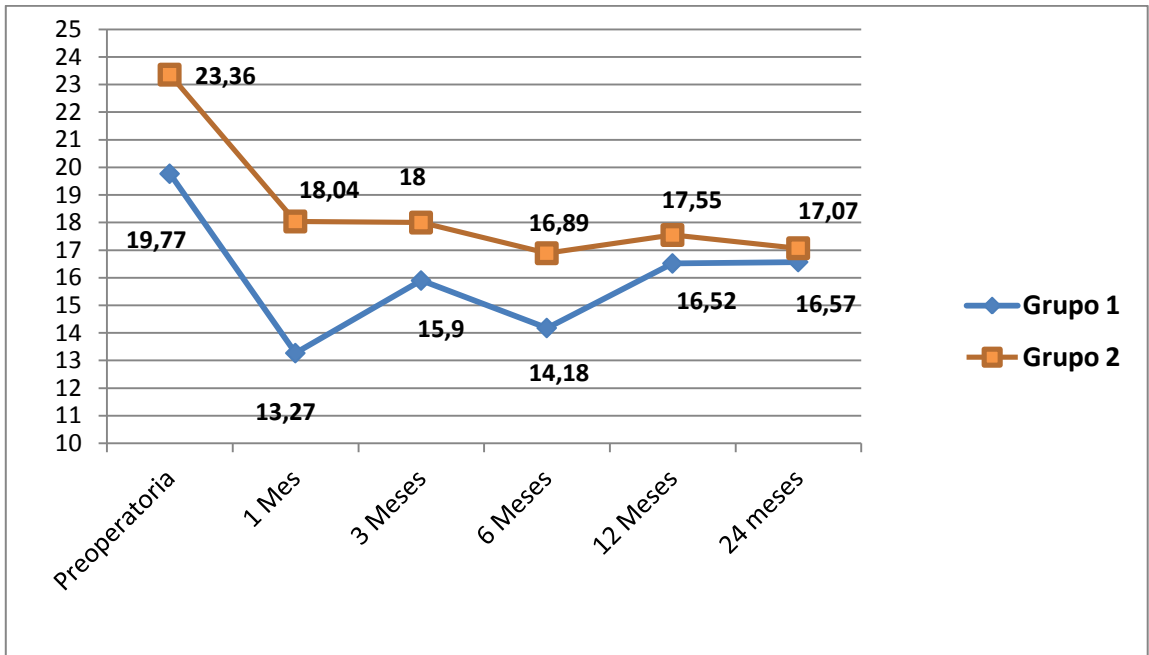
Tiempo	PRE		1M		3M		6M		12M		24 M	
Fco / Distrib	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
PG	-	-	1	20%	3	25%	3	19%	3	21%	2	15%
BB	-	-	-	-	2	17%	4	25%	1	7%	-	-
PG+BB	2	8%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	8%
PG+BB+ alfa	3	12%	-	-	1	8%	1	6%	-	-	-	-
BB+IAC	4	16%	1	20%	4	33%	3	19%	5	36%	5	38%
BB+IAC+Alfa	3	12%	-	-	-	-	1	6%	-	-	-	-
BB+Alfa	2	8%	2	40%	1	8%	1	6%	1	7%	-	-
PG+IAC	1	4%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PG+BB+IAC	5	20%	1	20%	1	8%	3	19%	4	29%	4	31%
PG+BB+IAC+Alfa	5	20%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IAC+ Alfa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	8%
Nº pacientes	25	100%	5	100%	12	100%	16	100%	14	100%	13	100%

PG: análogos de las prostaglandinas; BB: betabloqueantes; IAC: Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica; Alfa: Alfa-2-agonistas

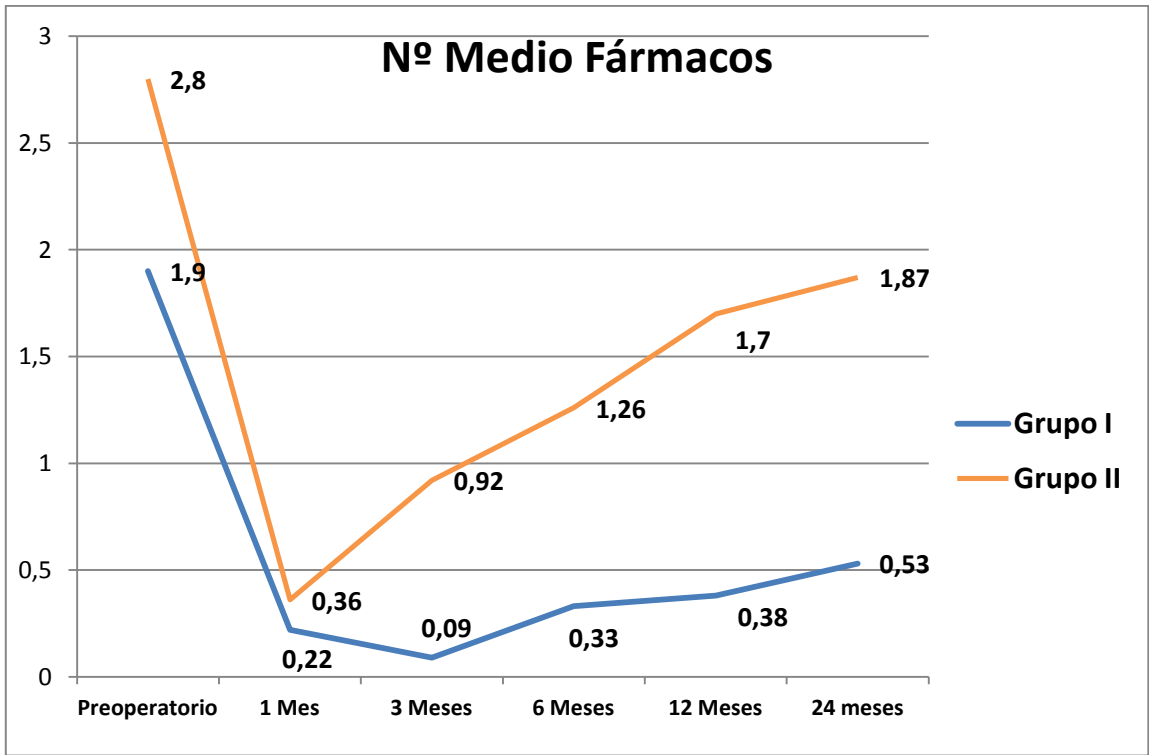
**Tabla 13:** Distribución de los pacientes del grupo II según tipo de tratamiento utilizado a lo largo del tiempo.

Comparación de grupos

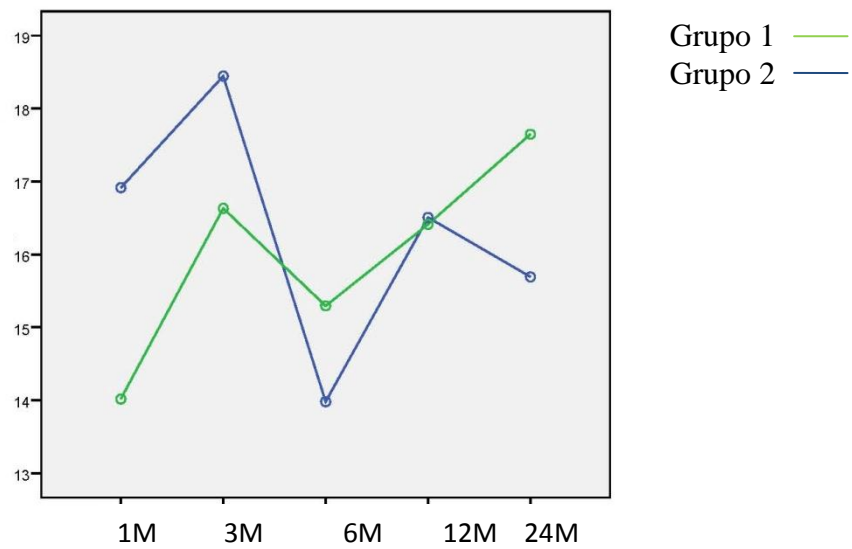
**Figura 9:** Evolución de la PIO a lo largo del seguimiento en los dos grupos.



**Figura 10:** Evolución del número de fármacos utilizados en cada grupo.



Evolución PIO independiente nºFarmacos



IV. TASA DE ÉXITO

Se ha establecido como éxito de un proceder quirúrgico en la práctica clínica del glaucoma y en ensayos clínicos, obtener PIO menor o igual a 21mmHg sin medicación<sup>228</sup>.

En los estudios incluidos en la presente Tesis doctoral se ha considerado como un éxito relativo del procedimiento (o respuesta parcial), a un resultado de una PIO menor o igual a 18 mmHg **con** medicación.

Obtener una PIO igual o menor a 18 mmHg **sin** medicación será considerado éxito absoluto, o respuesta completa.

En estos resultados se analizaron los pacientes que abandonaron el estudio por causa de necesitar una nueva cirugía de glaucoma como fracaso.

Grupo I: Cirugía combinada

En este estudio, 11 pacientes alcanzaron al año una PIO menor o igual a 18 mmHg sin medicación al final del seguimiento, mientras que cinco pacientes lo hicieron con medicación.

Un paciente falleció antes del año de seguimiento y otro paciente se perdió por desplazamiento a otra ciudad.

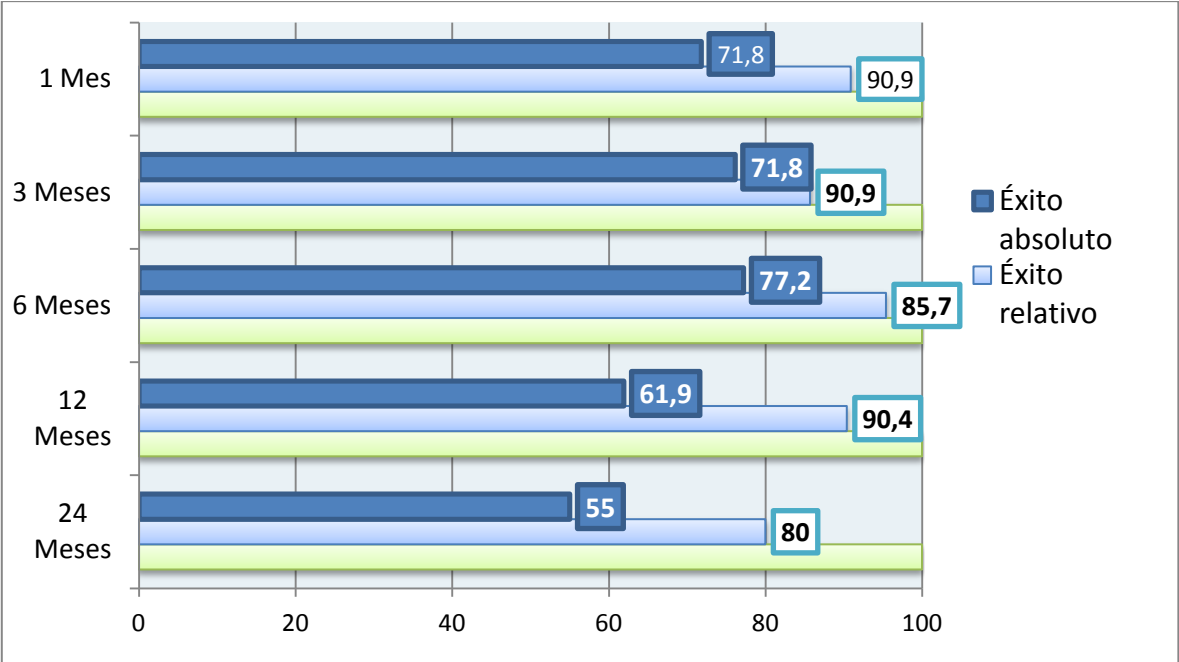
Un paciente abandonó el estudio por necesidad de cirugía filtrante. Dos pacientes tuvieron una PIO > de 18 mmHg a los 24 meses; un paciente presentó una PIO de 22 mmHg con un fármaco y el otro una PIO de 22 mmHg con 3 fármacos.

Por lo tanto se obtuvo una tasa de éxito absoluto de **55%** y una tasa de éxito relativo de **80 %** a los 24 meses de seguimiento. (Tabla 14)

	N	Éxito absoluto		p	Éxito relativo		p
1 Mes	22	18	71,8%	0,032	20	90,9%	0,454
3 Meses	21	16	76,1%		18	85,7%	
6 Meses	22	17	77,2%		21	95,4%	
12 Meses	21	13	61,9%		19	90,4%	
24 Meses	20	11	55%		16	80%	

Tabla 14: N° de pacientes y porcentaje de éxito absoluto y relativo en el Grupo I.





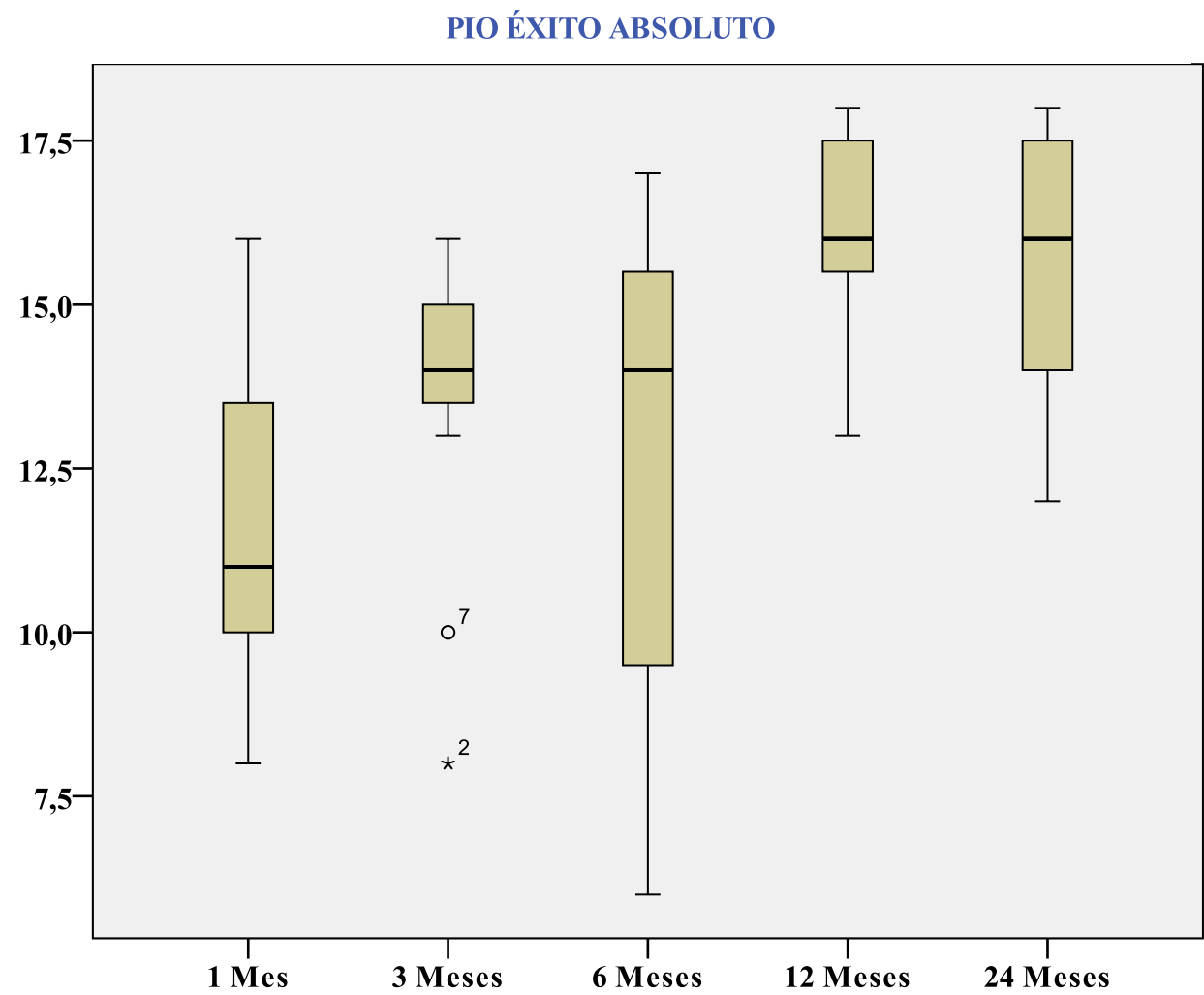
**Figura 11:** Evolución del éxito relativo y absoluto a lo largo del seguimiento Grupo I.

La siguiente tabla (Tabla 15) muestra el número de pacientes (y porcentaje) que alcanzaron valores de PIO considerados como exitosos durante el seguimiento y aquellos con PIO igual o inferior a 21 mmHg. Se especifica cuántos lo hacen sin medicación y cuantos lo hacen con ella, así como el total. En las revisiones de los 3 meses faltan los datos de una paciente que no pudo venir por ingreso hospitalario y a los 12 meses, un paciente había fallecido por causa no relacionada con el dispositivo. A los 24 meses se perdió otro paciente por desplazamiento a otra ciudad.

N		PIO ≤16 mmHg			PIO ≤ 18 mmHg			PIO ≤ 21 mmHg		
		SIN TTO	CON TTO	TOTAL	SIN TTO	CON TTO	TOTAL	SIN TTO	CON TTO	TOTAL
1 MES	22	18 (82%)	2 (9%)	20 (91%)	18 (82%)	2 (9%)	20 (91%)	19 (86%)	3 (14%)	22 (100%)
3 MESES	21	14 (67%)	2 (10%)	15 (71%)	16 (80%)	2 (10%)	18 (90%)	18 (86%)	2 (10%)	20 (95%)
6 MESES	22	15 (68%)	3 (13%)	18 (82%)	17 (77%)	4 (18%)	21 (95%)	17 (77%)	4 (18%)	21 (95%)
12MESES	21	7 (33%)	4 (19%)	11 (52%)	13 (62%)	6 (29%)	19 (91%)	14 (67%)	7 (33%)	21 (100%)
24MESES	20	6 (30%)	3 (15%)	9 (45%)	11 (55%)	5 (25%)	16 (80%)	12 (60%)	5 (25%)	17 (85%)

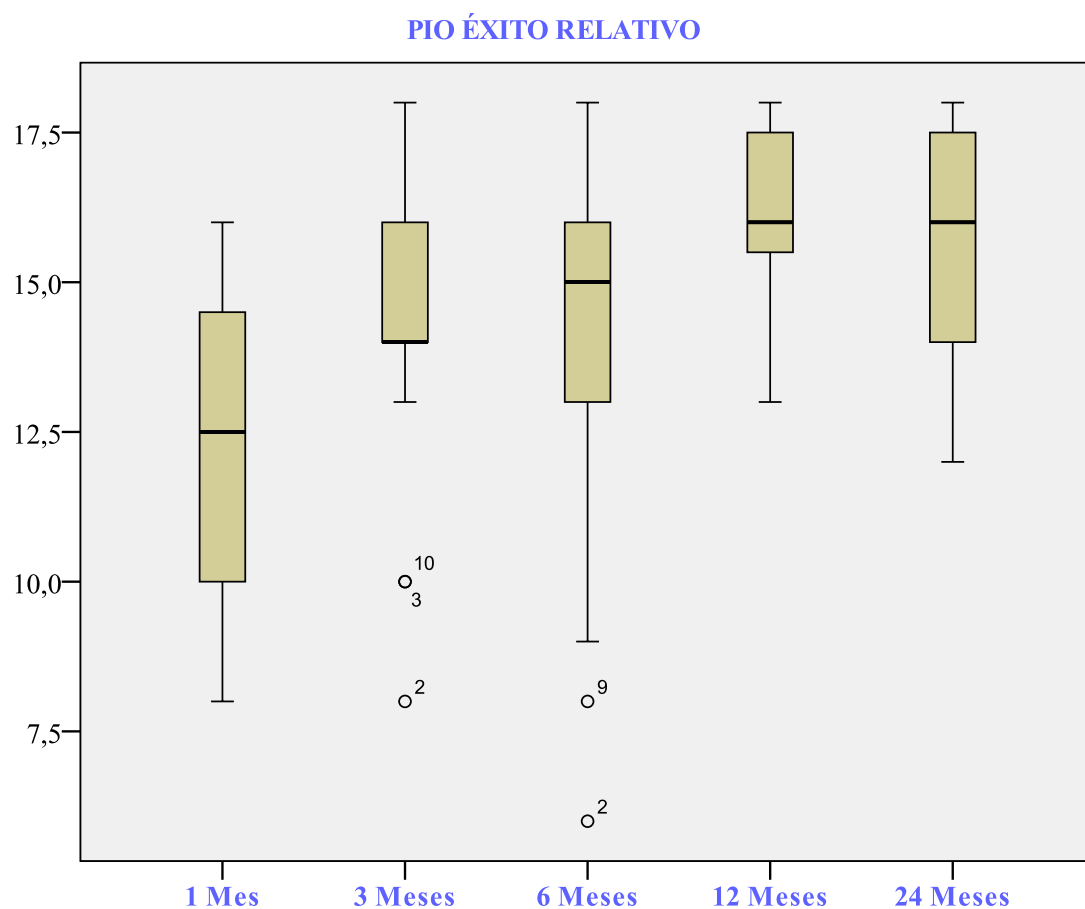
**Tabla 15:** N° de pacientes y porcentaje que alcanzaron PIO ≤16, 18 y 21 mmHg con o sin tratamiento a lo largo del seguimiento en el Grupo I (combinada).

Se detalla a continuación (Figura 12 y 13), la presión intraocular media del grupo de pacientes que alcanzaron el éxito absoluto y el éxito relativo en los distintos momentos de recogida de datos en el grupo I.



**Figura 12:** PIO media de los pacientes del grupo I que obtuvieron éxito absoluto

La PIO media al mes entre los clasificados como éxito absoluto era de  $12,33 \pm 2,40$  mmHg (n=18). A los tres meses  $14,14 \pm 2,63$  mmHg (n=14). A los 6 meses  $13,53 \pm 3,39$  mmHg (n=17). A los 12 meses  $16,31 \pm 1,60$  mmHg (n=13). A los 24 meses  $15,55 \pm 2,21$  mmHg (n=11).



**Figura 13:** PIO media de los pacientes del grupo I que obtuvieron éxito relativo

La PIO media al mes entre los clasificados como éxito relativo era de  $12,60 \pm 2,44$  mmHg (n=20). A los tres meses  $14,11 \pm 2,59$  mmHg (n=18). A los 6 meses  $13,90 \pm 3,29$  mmHg (n=20). A los 12 meses  $16,21 \pm 1,51$  mmHg (n=19). A los 24 meses  $15,75 \pm 1,98$  mmHg (n=16).

Grupo II: cirugía aislada

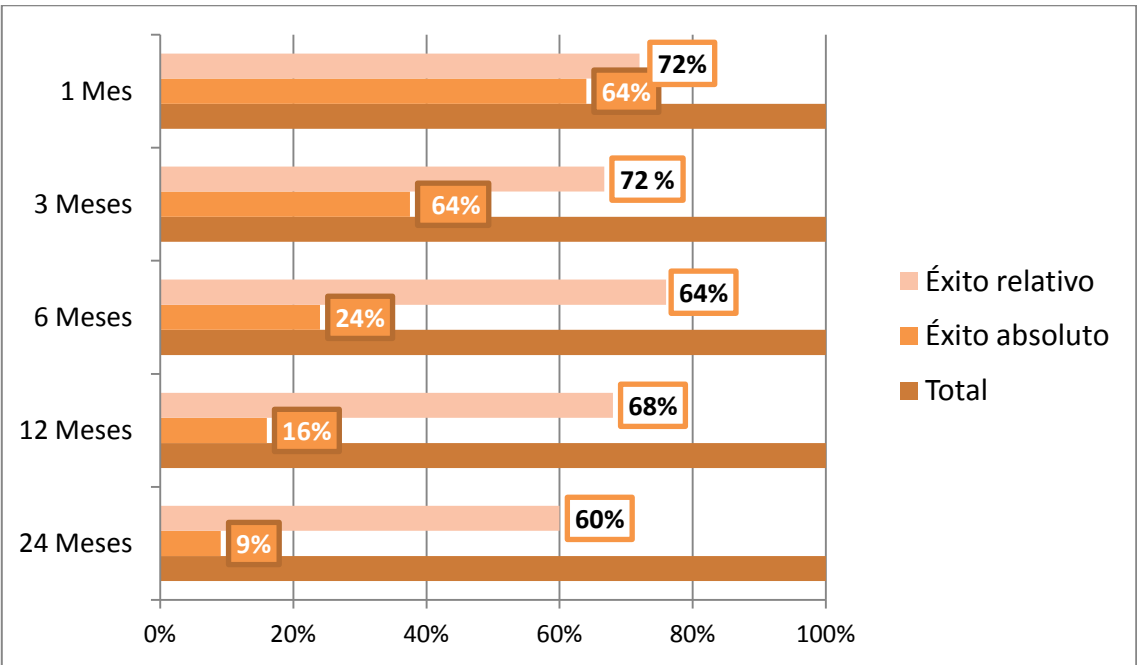
En este estudio, dos pacientes alcanzaron al año una PIO menor o igual a 18 mmHg **sin** medicación al final del seguimiento, mientras que 10 pacientes lo hicieron **con** medicación.

Por lo tanto se obtuvo una tasa de éxito absoluto de **9,1%** y una tasa de éxito relativo de **60 %** a los 24 meses de seguimiento. (Tabla 16 y Figura 14)

De los 10 pacientes que no alcanzaron una PIO < 18 mmHg a los 24 meses, cinco tuvieron que ser intervenidos antes de finalizar el seguimiento con un dispositivo de drenaje (válvula de Ahmed) por presiones intraoculares no controladas a pesar de la cirugía y tratamiento tópico, un paciente presentó extrusión de implante y tuvo que ser retirado y dos se perdieron por fallecimiento y uno por desplazamiento a otra ciudad. Un paciente tenía PIO 21mmHg con dos fármacos y el último paciente presentaba presiones intraoculares entre 22-25 mmHg a pesar de dos tratamientos tópicos.

	N	Éxito absoluto		p	Éxito relativo		p
1 Mes	25	16	64,0%	<0,001	18	72,0%	0,338
3 Meses	25	9	36,0%		16	64,0%	
6 Meses	25	6	24,0%		19	76,0%	
12 Meses	25	4	16,0%		17	68,0%	
24 Meses	22	2	9,1%		12	60%	

**Tabla 16:** N° de pacientes y porcentaje con éxito absoluto y relativo en Grupo II.



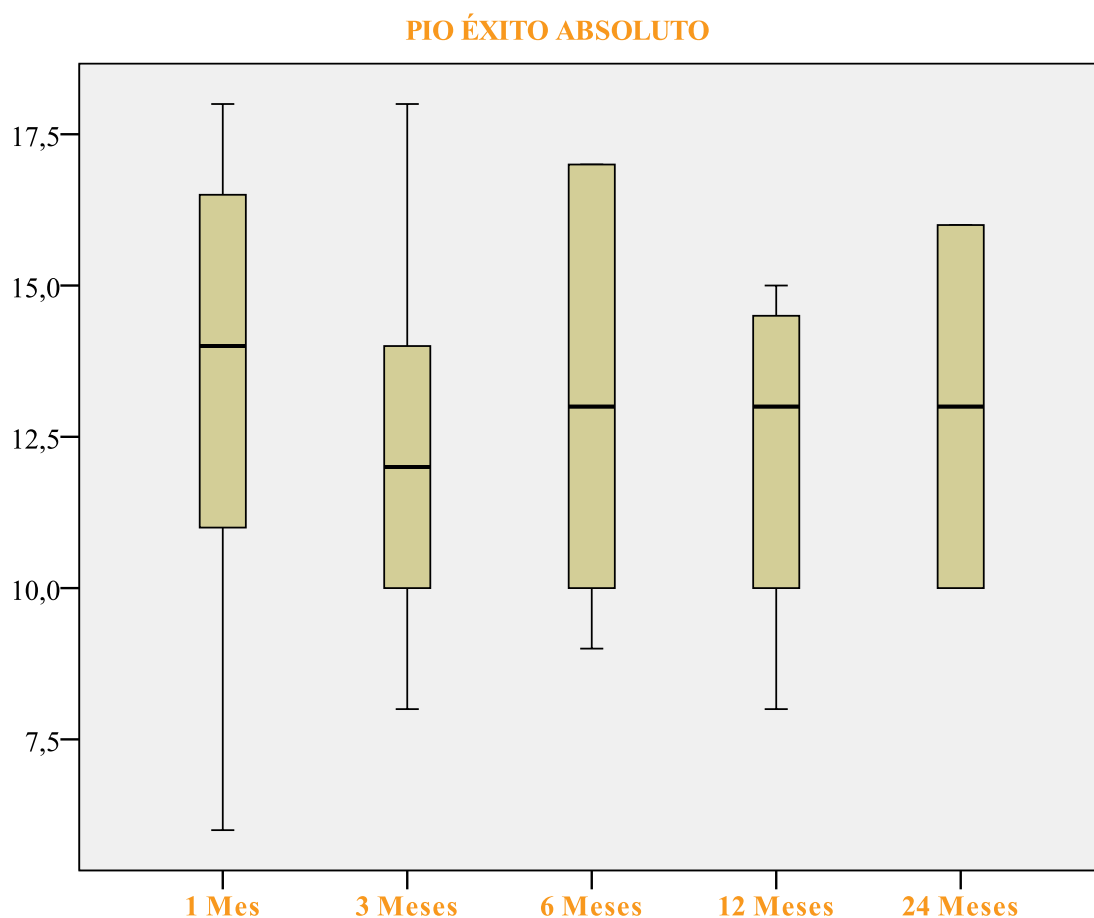
**Figura 14:** Evolución del éxito relativo y absoluto en el grupo II.

La siguiente tabla (Tabla 17) muestra el número de pacientes (y porcentaje) que alcanzaron valores de PIO considerados como exitosos durante el seguimiento y aquellos con PIO igual o inferior a 21. Se especifica cuantos lo hace sin medicación y cuantos lo hacen con ella, así como el total. A saber que a los 6 meses, un paciente tuvo que ser intervenido con un dispositivo de drenaje (válvula de Ahmed) por presiones descontroladas pese a tratamiento. A los 12 meses eran cinco el total de pacientes que habían abandonado el estudio por PIO no controladas. Además, a los 24 meses, dos pacientes habían fallecido y un paciente se había desplazado a otra ciudad.

	N	PIO ≤16 mmHg			PIO ≤ 18 mmHg			PIO ≤ 21 mmHg		
		SIN TTO	CON TTO	TOTAL	SIN TTO	CON TTO	TOTAL	SIN TTO	CON TTO	TOTAL
1 MES	25	12 (48%)	1 (4%)	13 (52%)	16 (64%)	2 (8%)	18 (72%)	17 (68%)	2 (8%)	19 (76%)
3 MESES	25	8 (32%)	4 (16%)	12 (48%)	9 (36%)	7 (28%)	16 (64%)	11 (44%)	8 (32%)	19 (76%)
6 MESES	25	4 (16%)	5 (20%)	9 (36%)	6 (26%)	12 (48%)	18 (72%)	8 (32%)	14 (56%)	22 (88%)
12MESES	24	3 (12%)	5 (20%)	8 (32%)	14 (56%)	2 (10%)	16 (64%)	14 (56%)	3 (12%)	17 (68%)
24MESES	22	2 (9%)	3 (14%)	5 (23%)	2 (9%)	9 (41%)	11 (50%)	2 (9%)	10 (46%)	12 (55%)

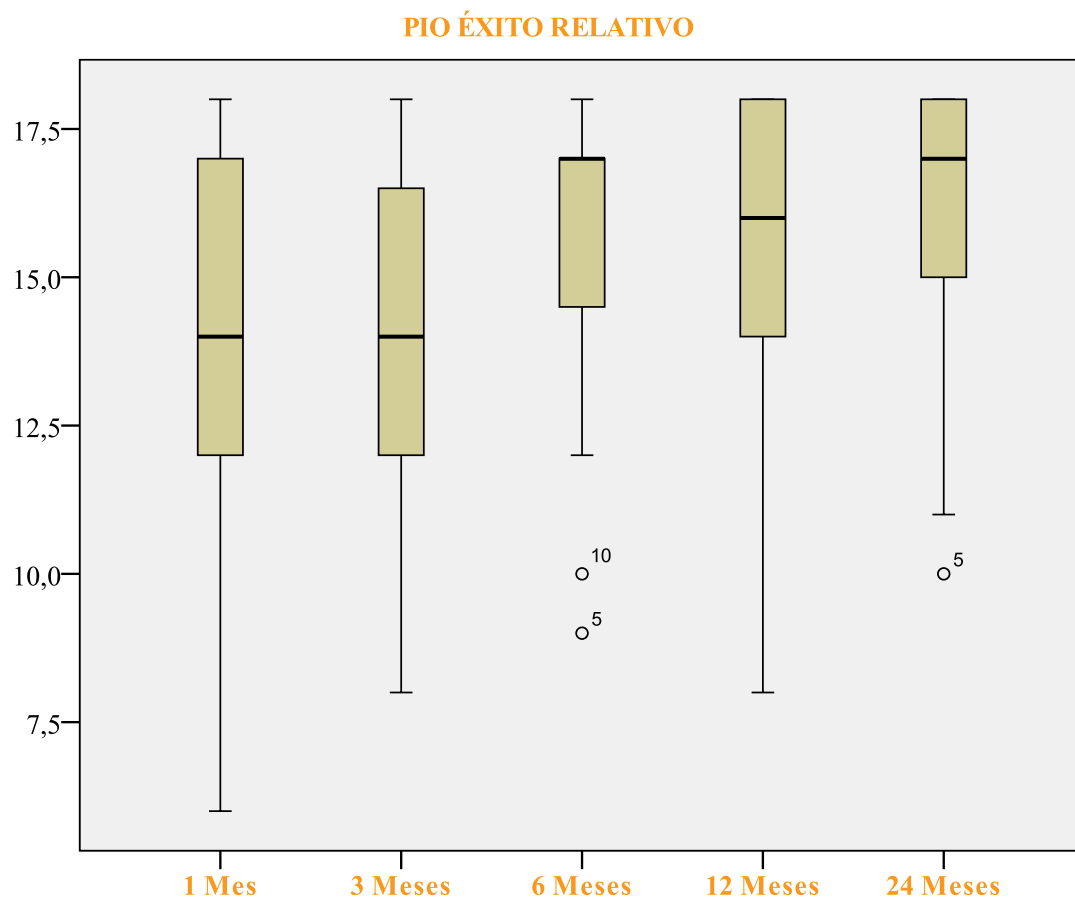
**Tabla 17:** N° de pacientes y porcentaje que alcanzaron PIO ≤16, 18 y 21 mmHg con o sin tratamiento a lo largo del seguimiento en el Grupo I (combinada).

Se detalla a continuación (Figura 15 y 16) la presión intraocular media del grupo de pacientes que alcanzaron el éxito absoluto y el éxito relativo en los distintos momentos de recogida de datos en el grupo II.



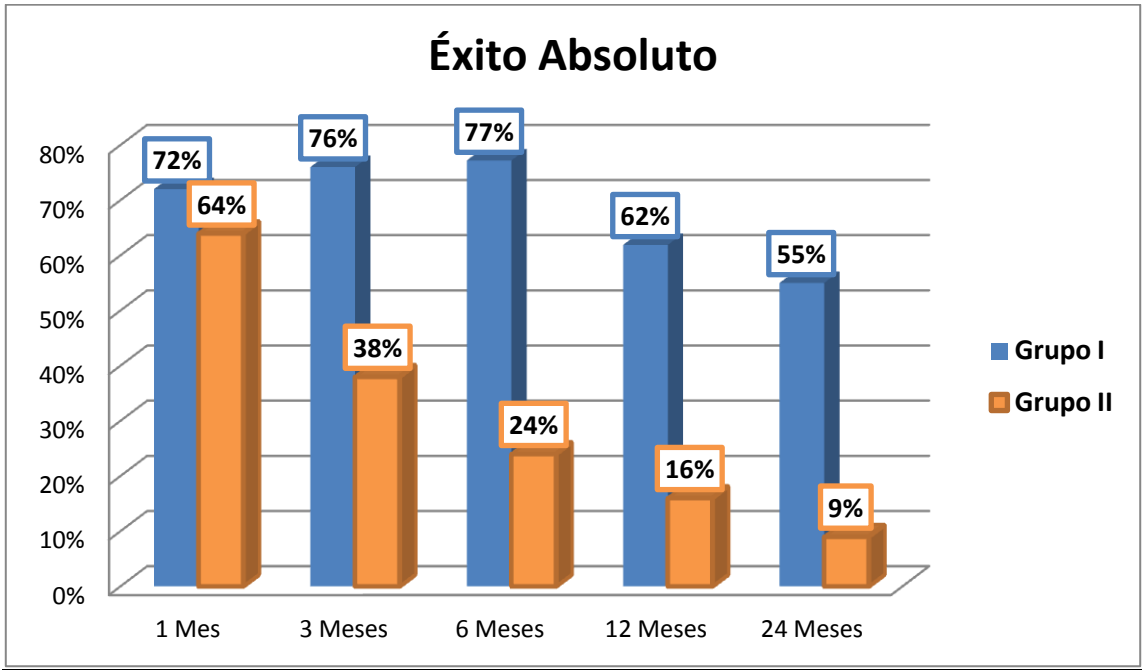
**Figura 15:** PIO media de los pacientes del Grupo II que obtuvieron éxito absoluto

La PIO media al mes entre los clasificados como éxito absoluto era de  $13,13 \pm 2,70$  mmHg (n=16). A los tres meses  $12,33 \pm 3,33$  mmHg (n=9). A los 6 meses  $13,17 \pm 3,43$  mmHg (n=6). A los 12 meses  $12,25 \pm 3,10$  mmHg (n=4). A los 24 meses  $13,00 \pm 4,24$  mmHg (n=2).

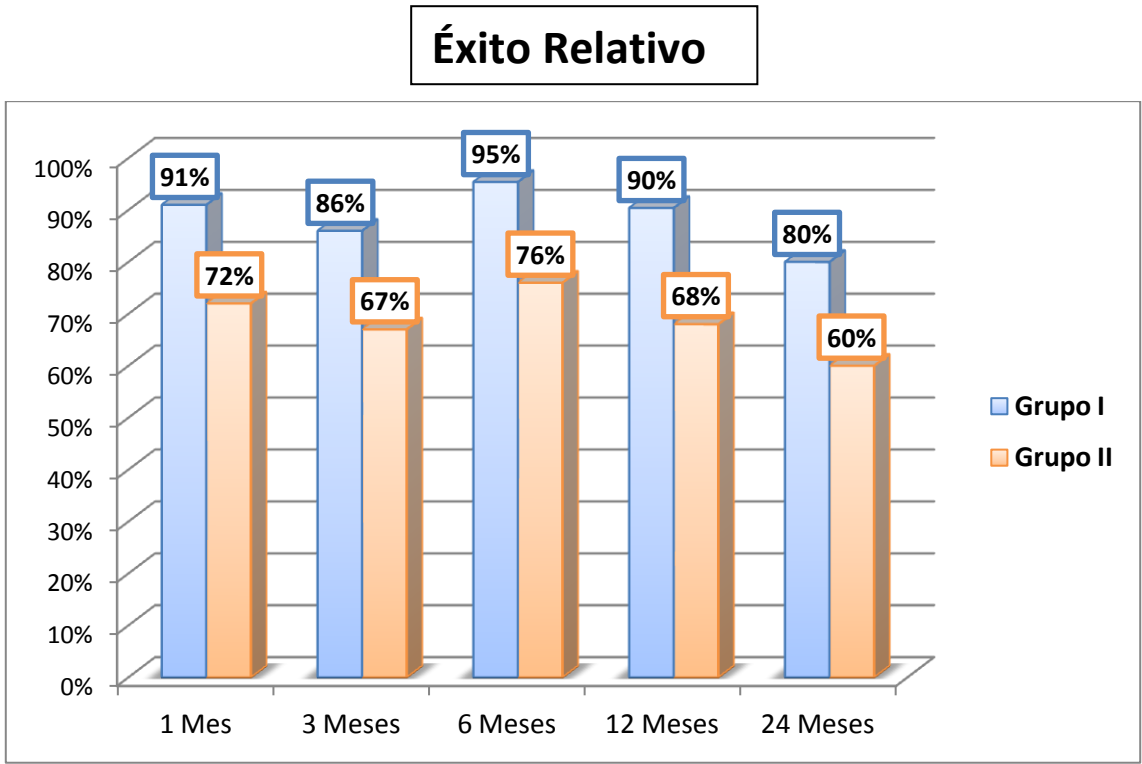


**Figura 16:** PIO media de los pacientes del Grupo II que obtuvieron éxito relativo

La PIO media al mes entre los clasificados como éxito absoluto era de  $13,44 \pm 3,66$  mmHg (n=18). A los tres meses  $13,88 \pm 3,32$  mmHg (n=16). A los 6 meses  $15,37 \pm 2,73$  mmHg (n=19). A los 12 meses  $15,65 \pm 2,87$  mmHg (n=17). A los 24 meses  $15,92 \pm 2,81$  mmHg (n=12).



**Figura 17:** Evolución del éxito absoluto en los dos grupo a lo largo del seguimiento



**Figura 18:** Evolución del éxito relativo en los dos grupo a lo largo del seguimiento

En resumen, se obtuvo una tasa de éxito absoluto del **55%** en el grupo I (cirugía catarata+ implante Cypass) y del **9%** en el grupo II (sólo Cypass) al final del seguimiento. En cuanto al éxito relativo o respuesta parcial, era del **80%** en el grupo I y del **60%** en el grupo II a los 24 meses de seguimiento.



V. AGUDEZA VISUAL

Una vez analizados los parámetros de eficacia (PIO y medicación hipotensora), se analizaron los referentes a la seguridad del procedimiento.

Grupo I: Cirugía combinada

La agudeza visual media al inicio del tratamiento era de **0,36±0,22** en la escala decimal. Esta agudeza entra dentro de los rangos de criterio de cirugía de catarata de nuestro centro como agudeza visual ≤0,5.

Al final del seguimiento, como era de esperar gracias al procedimiento de la facoemulsificación, la agudeza visual era mejor con una AV media de **0,62 ± 0,18**.

La tabla 18 y figura 19 muestran los valores medios de AV durante el seguimiento.

Escala decimal

Agudeza visual	N	AV Media	Desviación típica	AV Mínima	AV Máxima
Preoperatoria	21	0,3671	0,22663	0,02	0,50
1 Mes	19	0,6026	0,24971	0,20	1,00
3 Meses	21	0,6714	0,18205	0,30	1,00
6 Meses	22	0,6332	0,18083	0,40	1,00
12 Meses	21	0,6524	0,16315	0,40	1,00
24 Meses	20	0,6221	0,18193	0,40	1,00

Tabla 18: Valores medios de AV durante el seguimiento.

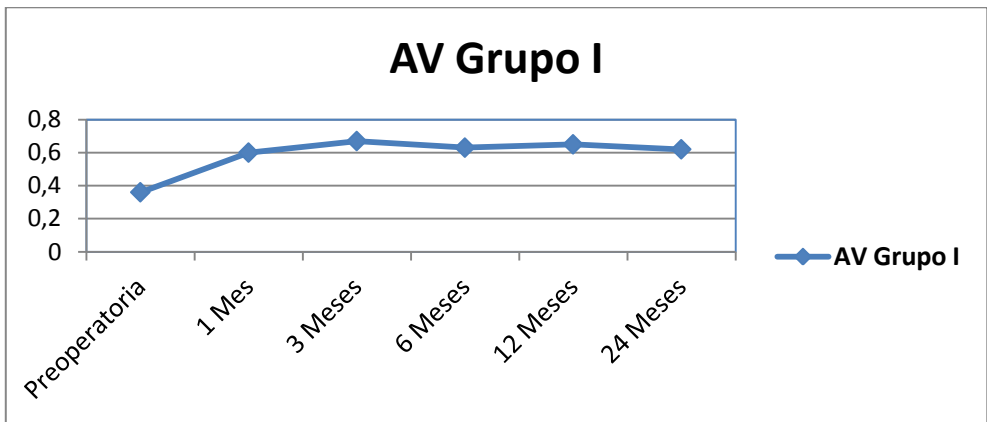


Figura 19: Evolución de la agudeza visual en el Grupo I- escala decimal.

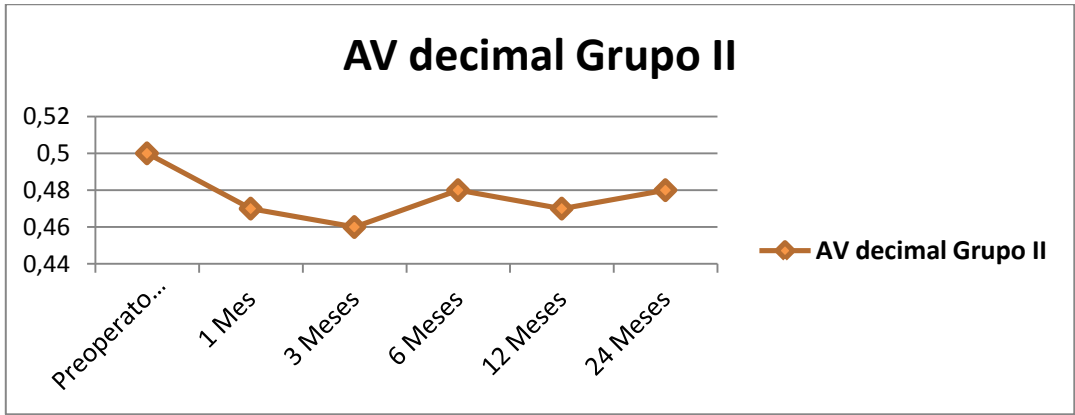
Grupo II: cirugía aislada

La agudeza visual media al inicio del tratamiento era de **0,50±0,25** en la escala decimal, con agudezas dentro de un rango muy amplio desde 1 paciente con AV de 0,02 por DMAE atrófica hasta AV de la unidad.

Al final del seguimiento, la AV media final era  $0,48 \pm 0,20$ , ligeramente inferior a la inicial, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Este descenso se debe a disminuciones de AV en dos pacientes por desarrollo de catarata y fluctuaciones mínimas de AV entre visitas.

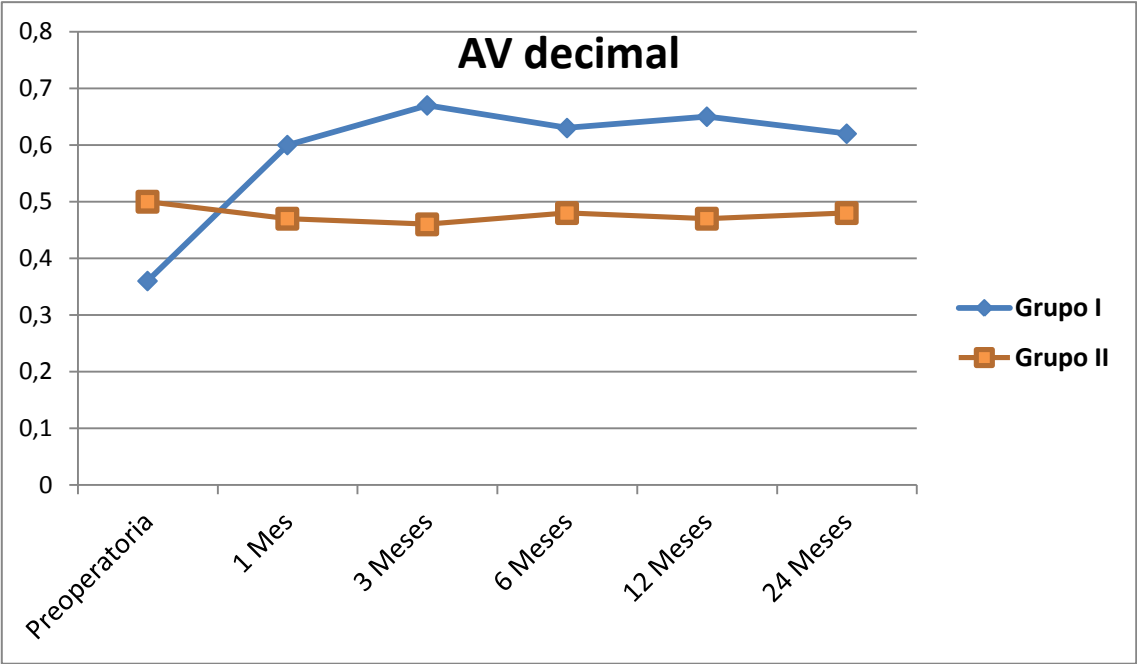
Escala decimal					
Agudeza visual	N	AV Media	Desviación Típica	AV Mínima	AV Máxima
Preoperatoria	24	0,5017	0,24678	0,02	1,00
1 Mes	25	0,4744	0,23934	0,02	1,00
3 Meses	25	0,4656	0,21758	0,02	0,80
6 Meses	24	0,4883	0,21233	0,02	0,80
12 Meses	21	0,4733	0,20807	0,02	0,80
24 Meses	22	0,4821	0,199254	0,02	0,80

**Tabla 19:** Valores medios de la agudeza visual Grupo II a lo largo del seguimiento



**Figura 20:** Evolución de la agudeza visual en el Grupo II- escala decimal.

Comparación de grupos



**Figura 21:** Evolución de la agudeza visual en los dos grupos a lo largo del seguimiento.

VI. ESTUDIO DEL RECuento ENDOTELIAL

El otro parámetro de seguridad analizado fue la variación de la densidad media de células endoteliales. La media pudo analizarse en 20 pacientes antes de la cirugía, a los 6±1 meses y en 18 pacientes a los 12±2 meses. De esos 20 pacientes, nueve eran del grupo I (procedimiento combinado de cirugía de cataratas e implante del Cypass) y 11 del grupo II (procedimiento aislado de implante supracoroideo)

Los datos de los pacientes que faltan de la visita de los 12 meses: en el grupo I se debe al fallecimiento de un paciente. En el grupo II, se excluyó a un paciente al que se tuvo que retirar el implante ya que se evidenció contacto endotelial con disminución significativa del número de células endoteliales.

Las tablas 20 y 21 muestran los valores medios de densidad celular endotelial a lo largo del seguimiento según los grupos, datos que se exponen en la gráfica.

Seguimiento	RCE medio	Desviación estándar	RCE mínimo	RCE máximo
Preoperatorio	2126,1	361,7	1646,2	2643,4
6 meses	1952,7	438,1	1431,5	2637,3
12 meses	1937,8	439,1	1562,3	2697,2

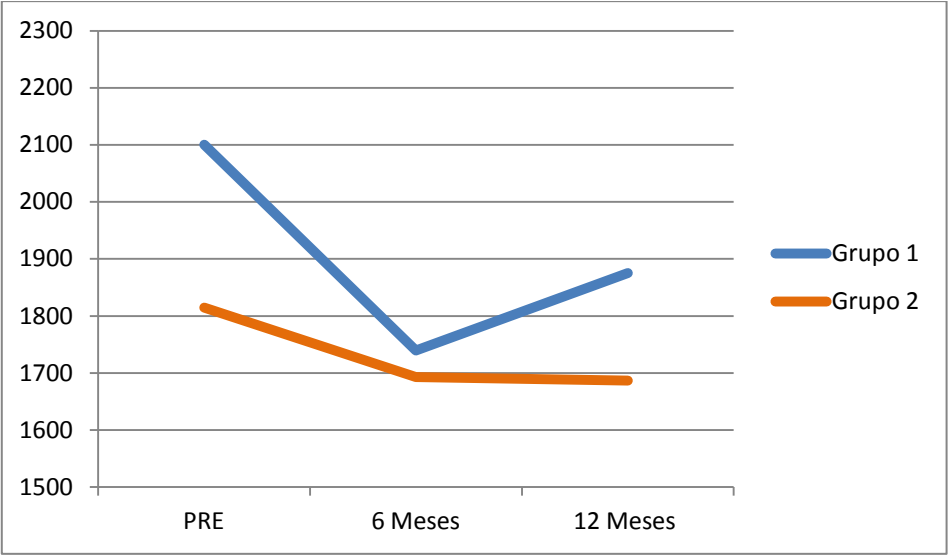
Tabla 20: Grupo I

Seguimiento	RCE medio	Desviación estándar	RCE mínimo	RCE máximo
Preoperatorio	1822,9	142,1	1642,5	2098,4
6 meses	1704,8	231,5	1433,2	2129,4
12 meses	1736,6	221,2	1478,8	2099,5

Tabla 21: Grupo II

En el grupo I, el recuento endotelial medio descendió de 2126,1±361,7 células/mm2 a 1937,8±439,1 de células/mm2 al final del seguimiento (p=0,08). Eso significa un descenso del 8,8%. (Tabla 20)

En el grupo II, el recuento endotelial medio descendió de 1822,9±142,1 células/mm2 a 1736,6±221,2 células/mm2 al final del seguimiento (p=0,17). Eso significa un descenso del 4,73%. (Tabla 21). En la tabla 21 se excluyó al paciente que se le extruyó el implante.



**Figura 22:** Evolución del recuento endotelial en los dos grupos.

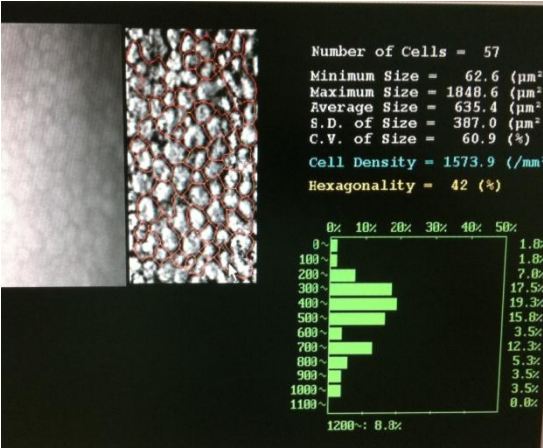
Analizando los resultados, este descenso sólo es significativo en la visita de los 6 meses y no en la de los 12 meses. (Tablas 23 y 24)

Descenso de RCE	N	Media	Desviación estándar	95% IC para la diferencia		P
				Inferior	Superior	
6 meses	9	360,7	357,3	86,1	635,4	0,016
12 meses	8	254,4	358,9	-45,6	554,4	0,085

**Tabla 23:** descenso medio del RCE del grupo I

Descenso de RCE	N	Media	Desviación estándar	95% IC para la diferencia		P
				Inferior	Superior	
6 meses	11	212,2	284,4	21,2	403,2	0,033
12 meses	10	110,9	237,1	-58,7	280,5	0,173

**Tabla 24:** descenso medio del RCE del grupo II



VII. FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO DE LA CIRUGÍA

Para poder describir las condiciones ideales para el éxito de esta nueva cirugía, realizamos un análisis para intentar determinar algún factor que pudiera ser predictivo de una mejor respuesta tras la cirugía.

Se valoró el éxito absoluto (PIO controlada-  $PIO \leq 18$  mmHg- sin necesidad de fármacos) y el éxito relativo (PIO controlada con al menos un fármaco) a los 6,12 y 24 meses.

Primero se analizaron las variables cualitativas: sexo, tipo cirugía (implante de Cypass aislado o cirugía combinada con facoemulsificación), tipo de glaucoma, existencia o no de cirugías de glaucoma previas, de láser previo, patologías sistémicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus o anticoagulación como tratamiento. (Tablas 25, 26 y 27)

	Éxito absoluto			Éxito relativo		
	N/N	%	P	N/N	%	P
<b>Sexo</b>			0,188			0,701
Hombre	14/24	58,3%		21/24	87,5%	
Mujer	9/23	39,1%		19/23	82,6%	
<b>Cirugía</b>			<0,001			0,0102
Aislada	6/25	28%		19/25	76%	
Combinada	17/22	77,3%		21/22	95,5%	
<b>Tipo glaucoma</b>			0,524			0,099
POAG	18/35	51,4%		32/35	91,4%	
PSX	3/8	37,5%		6/8	75%	
Pigm	1/1	100%		1/1	100%	
Inflam	1/3	33,3%		1/3	33,3%	
<b>Cirugías glaucoma previas</b>			0,010			0,029
Si	1/10	10%		6/10	60%	
No	22/37	59,5%		34/37	91,9%	
<b>Laser previo</b>			0,018			0,036
Si	4/16	25%		11/16	68,7%	
No	19/31	61,3%		29/31	93,5%	
<b>HTA</b>			0,286			1,00
Si	17/38	44,7%		32/38	84,2%	
No	6/9	66,7%		8/9	88,9%	
<b>DM</b>			0,245			0,585
Si	2/8	25%		6/8	75%	
No	21/39	53,8%		34/39	87,2%	
<b>Anticoagulación</b>			0,137			1,00
Si	6/8	75%		7/8	87,5%	
No	17/39	43,6%		33/39	84,6%	

POAG: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto; PSX: Glaucoma pseudoexfoliativo; Pigm: Glaucoma pigmentario; Inflam: Glaucoma inflamatorio. HTA: hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. N/N: número de pacientes sobre el total.

Tabla 25: Estudio variables cualitativas a los 6 meses

	Éxito absoluto		P	Éxito relativo		P
	SI			SI		
	N/N	%		N/N	%	
<b>Sexo</b>			0,155			0,722
Hombre	11/23	47,8 %		19/23	82,6%	
Mujer	6/22	26,1%		17/22	77,2%	
<b>Cirugía</b>			0,002			0,143
Aislada	4/24	16,7%		17/24	70,8%	
Combinada	13/21	61,9%		19/21	90,5%	
<b>Tipo glaucoma</b>			0,258			0,217
POAG	14/34	41,2%		29/34	85,3%	
PSX	1/7	14,3%		5/7	71,4%	
Pigm	1/1	100%		1/1	100%	
Inflam	1/3	33,3%		1/3	33,3%	
<b>Cirugías glaucoma previas</b>			0,009			0,009
Si	0/9	0		4/9	44,4%	
No	17/36	47,2%		32/36	88,8%	
<b>Laser previo</b>			0,017			0,454
Si	2/15	13,3%		11/15	73,3%	
No	15/30	50%		25/30	83,3%	
<b>HTA</b>			0,226			0,651
Si	12/37	32,4%		30/37	81,1%	
No	5/8	62,5%		6/8	75%	
<b>DM</b>			0,69			0,651
Si	2/8	25%		6/8	75%	
No	15/37	40,5%		30/37	81,1%	
<b>Anticoagulación</b>			1,00			1,00
Si	3/8	37,5%		7/8	87,5%	
no	14/37	37,8%		29/37	78,4%	

POAG: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto; PSX: Glaucoma pseudoexfoliativo; Pigm: Glaucoma pigmentario; Inflam: Glaucoma inflamatorio. HTA: hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. N/N: número de pacientes sobre el total.

**Tabla 26:** Estudio variables **cualitativas** a los **12 meses**

	Éxito absoluto		P	Éxito relativo		P
	SI			SI		
	N/N	%		N/N	%	
<b>Sexo</b>			0,185			1,00
Hombre	9/22	40,9 %		24/22	63,6%	
Mujer	4/21	19%		14/21	66,7%	
<b>Cirugía</b>			0,002			0,107
Aislada	2/23	8,7%		12/23	52,2%	
Combinada	11/20	55%		16/20	80%	
<b>Tipo glaucoma</b>			0,130			0,007
POAG	13/33	39,4%		26/33	78,8%	
PSX	0/6	0%		1/6	16,7%	
Pigm	0/3	0%		1/3	33,3%	
Inflam	0/1	0%		0/1	0%	
<b>Cirugías glaucoma previas</b>			0,040			0,082
Si	0/8	0		3/8	37,5%	
No	13/35	37,1%		25/35	71,4%	
<b>Laser previo</b>			0,033			0,507
Si	1/14	7,1%		8/14	57,1%	
No	12/29	41,4%		20/29	69%	
<b>HTA</b>			0,681			0,419
Si	10/35	28,6%		24/35	68,6%	
No	3/8	37,5%		4/8	50%	
<b>DM</b>			0,082			0,215
Si	0/7	0%		3/7	42,9%	
No	13/36	36,1%		25/36	69,4%	
<b>Anticoagulación</b>			1,00			0,692
Si	2/8	25%		6/8	75%	
no	11/35	31,4%		22/35	62,9%	

POAG: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto; PSX: Glaucoma pseudoexfoliativo; Pigm: Glaucoma pigmentario; Inflam: Glaucoma inflamatorio. HTA: hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. N/N: número de pacientes sobre el total.

**Tabla 27:** Estudio variables **cualitativas** a los **24 meses**



En segundo lugar, se analizaron distintas **variables cuantitativas** preoperatorias según el éxito o no de la cirugía. Las variables fueron: edad, longitud axial, PIO basal, número de fármacos, agudeza visual, valores de campo visual (desviación media-MD- y coeficiente de variación-LV)

Las variables se analizaron según éxito absoluto y relativo a los 6, 12 y 24 meses.  
(Tablas 28- 33)

	ÉXITO		Diferencia absoluta de las medias (IC 95%)	P
	SI	NO		
Edad	74,52±7,81	74,75±8,46	-0,23 (-5,02/4,56)	0,924
AL mm	23,93±1,95	23,68±1,89	0,25 (-0,88/,37)	0,661
PIO basal	19,78±4,12	23,50±6,30	-3,72 (-6,86/-0,57)	0,021
Nº fármacos	2,13±0,76	2,63±0,77	-0,50 (-0,94/-0,05)	0,031
AV	0,36±0,22	0,48±0,20	-0,12 (-0,25/0,005)	0,060
MD	9,19±6,68	11,38±5,95	-2,81 (-5,99/1,62)	0,253
LV	36,21±25,39	36,01±18,44	0,20 (-13,30/13,70)	0,976

AL: Longitud Axial; AV: Agudeza visual; MD: Desviación media; LV: coeficiente de variación.

**Tabla 28:** Éxito ABSOLUTO a los 6 meses.

	ÉXITO		Diferencia absoluta de las medias (IC 95%)	P
	SI	NO		
Edad	74,68±8,24	74,43±7,52	0,25 (-6,48/6,97)	0,940
AL mm	23,95±1,98	22,97±1,14	0,98 (-0,58/2,54)	0,210
PIO basal	20,68±4,96	27,43±6,02	-6,75 (-10,97/2,53)	0,002
Nº fármacos	2,33±0,79	2,71±0,76	-0,39 (-1,043/0,264)	0,236
AV	0,44±0,22	0,53±0,15	-0,12 (-0,31/0,06)	0,173
MD	10,18±6,56	10,78±5,34	-0,59 (-6,28/5,08)	0,833
LV	34,92±22,43	43,68±18,30	-8,76 (-28,24/10,72)	0,369

AL: Longitud Axial; AV: Agudeza visual; MD: Desviación media; LV: coeficiente de variación.

**Tabla 29:** Éxito RELATIVO a los 6 meses.

	ÉXITO		Diferencia absoluta de las medias (IC 95%)	P
	SI	NO		
Edad	74,53±8,48	74,82±8,16	-0,29 (-5,4/4,84)	0,901
AL mm	24,18±2,22	23,61±1,76	0,56 (-0,64/1,77)	0,350
PIO basal	18,94±3,73	23,39±6,08	-4,45 (-7,76/1,14)	0,009
Nº fármacos	2,18±0,81	2,50±0,69	-0,32 (-0,72/0,13)	0,162
AV	0,37±0,22	0,44±0,21	-0,06 (-0,20/0,07)	0,319
MD	9,00±6,91	10,68±6,07	-1,69 (-5,72/2,35)	0,404
LV	36,04±27,23	35,48±18,63	-0,55 (-15,03/16,14)	0,942

AL: Longitud Axial; AV: Agudeza visual; MD: Desviación media; LV: coeficiente de variación.

Tabla 30: Éxito ABSOLUTO a los 12 meses.

	ÉXITO		Diferencia absoluta de las medias (IC 95%)	P
	SI	NO		
Edad	75,61±7,99	71,11±8,43	4,50 (-1,57/10,57)	0,141
AL mm	23,98±2,05	23,19±1,26	0,79 (-0,66/2,24)	0,282
PIO basal	20,83±5,31	25,22±6,18	-4,38 (-8,51/-0,26)	0,030
Nº fármacos	2,31±0,74	2,67±0,70	-0,36 (-0,91/0,19)	0,190
AV	0,41±0,23	0,42±0,17	-0,009 (-0,17/0,15)	0,911
MD	9,33±6,46	13,03±5,42	-3,70(-8,69/1,27)	0,142
LV	35,80±22,96	35,31±20,00	-0,49 (-17,35/18,72)	0,960

AL: Longitud Axial; AV: Agudeza visual; MD: Desviación media; LV: coeficiente de variación.

Tabla 31: Éxito RELATIVO a los 12 meses.

	ÉXITO		Diferencia absoluta de las medias (IC 95%)	P
	SI	NO		
Edad	75,50±8,03	73,87±8,45	-1,63(-7,39/4,12)	0,570
AL mm	24,28±2,50	23,69±1,79	-0,59 (-1,98/0,80)	0,395
PIO basal	18,17±3,41	22,90±5,80	4,73 (1,11/8,36)	0,012
Nº fármacos	2,25±0,87	2,50±0,73	0,25 (-0,28/0,78)	0,348
MD	8,46±3,10	10,36±6,85	1,90 (-2,30/6,11)	0,365
LV	36,17±22,06	34,37±18,63	-1,80 (-15,77/12,17)	0,796

AL: Longitud Axial; AV: Agudeza visual; MD: Desviación media; LV: coeficiente de variación.

Tabla 32: Éxito ABSOLUTO 24 meses

	ÉXITO		Diferencia absoluta de las medias (IC 95%)	P
	SI	NO		
Edad	74,57±6,63	73,86±11,13	-0,71 (-6,25/4,81)	0,795
AL mm	23,90±2,28	23,77±1,34	-0,13 (-1,47/1,21)	0,847
PIO basal	19,43±3,39	25,79±6,81	6,36 (3,19/9,52)	<0,001
Nº fármacos	2,43±0,79	2,43±0,76	0 (-0,51/0,51)	1,00
MD	8,97±5,66	11,22±6,45	2,25 (-1,77/6,28)	0,263
LV	33,76±19,29	36,95±20,39	3,18 (-10,25/16,62)	0,633

AL: Longitud Axial; AV: Agudeza visual; MD: Desviación media; LV: coeficiente de variación

Tabla 33: Éxito RELATIVO 24 meses

Además se estudiaron las presiones intraoculares y el número de fármacos en los distintos momentos del estudio en relación con el éxito absoluto y relativo al final del seguimiento. (Tabla 34 y 35)

		ÉXITO		Diferencia absoluta	P
		SI	NO	de las medias (IC 95%)	
PIO	1 mes	12,92±2,23	16,40±7,64	3,48 (-1,08/8,04)	0,131
	3 meses	18,03±7,30	14,75±2,67	3,28 (-1,11/7,69)	0,139
	6 meses	14,17±2,89	16,21±4,44	2,04 (-0,78/4,86)	0,151
	12 meses	17,62±4,44	15,83±2,33	1,79 ( -0,99/4,56)	0,200
Nº fármacos	1 mes	0	0,47±0,90	0,47 (-0,06/0,99)	0,082
	3 meses	0	0,80±0,96	0,80 (0,21/1,39)	0,009
	6 meses	0	1,10±1,05	1,10 (0,49/1,72)	0,001
	12 meses	0	1,38±1,02	1,39 (0,78/1,99)	<0,001

Tabla 34: Éxito ABSOLUTO 24 meses

		ÉXITO		Diferencia absoluta	P
		SI	NO	de las medias (IC 95%)	
PIO	1 mes	14,96±5,26	16,29±9,13	1,32 (-3,16/5,80)	0,554
	3 meses	16,75±6,50	17,79±6,59	1,04 (-3,28/5,36)	0,631
	6 meses	14,21±3,27	18,62±4,25	4,40 (1,96/6,85)	0,001
	12 meses	16,54±3,48	18,50±4,97	1,97 (-0,96/4,89)	0,181
Nº fármacos	1 mes	0,18±0,67	0,64±0,93	0,46 (-0,04/ 0,97)	0,071
	3 meses	0,26±0,66	1,21±0,98	0,96 (0,44/1,47)	0,001
	6 meses	0,54±0,92	1,31±1,03	0,77 (0,122/1,42)	0,021
	12 meses	0,64±0,95	1,80±0,92	1,16 (0,45/1,86)	0,002

Tabla 35: Éxito RELATIVO 24 meses

Por último se analizó la influencia de la presencia de complicaciones asociadas a esta cirugía con los resultados finales de éxito o fracaso.

En nuestro estudio, la complicación más frecuentemente encontrada fue la presencia de picos hipertensivos en el postoperatorio (PIO> 30 mmHg). Estos picos registrados tuvieron lugar en tres momentos diferentes: en el postoperatorio inmediato (<1 mes), entre el mes y los 3 meses después de la cirugía, y en tiempos más tardíos (> 3 meses) (Tablas 36,37 y 38)

Picos hipertensivos		Éxito absoluto			Éxito relativo		
		N/N	%	p	N/N	%	p
<1 mes	Si	1/11	9,1%	0,003	9/11	81,8%	0,66
	No	22/36	61,1%		31/36	86,1%	
1-3 meses	Si	1/8	12,5%	0,004	4/8	50%	0,011
	No	23/39	58,9%		36/39	92,3%	
>3 meses	Si	2/4	50%	1,00	3/4	75%	0,488
	No	21/43	48,9%		37/43	86,1%	

Tabla 36: Resultados a 6 meses

Picos hipertensivos		Éxito absoluto			Éxito relativo		
		N/N	%	p	N/N	%	p
<1 mes	Si	1/11	9,1%	0,033	8/11	72,7%	0,666
	No	16/34	47,1%		28/34	82,4%	
1-3 meses	Si	0/7	0%	0,034	2/7	28,6%	0,002
	No	17/38	44,7%		34/38	89,5%	
>3 meses	Si	0/4	0%	0,281	2/4	50%	0,173
	No	17/41	41,5%		34/41	82,9%	

**Tabla 37:** Resultados a 12 meses

Picos hipertensivos		Éxito absoluto			Éxito relativo		
		N/N	%	p	N/N	%	p
<1 mes	Si	0/10	0%	0,040	3/10	30%	0,008
	No	12/32	37,5%		25/32	78,1%	
1-3 meses	Si	0/8	0%	0,080	3/8	37,5%	0,092
	No	12/34	35,3%		25/34	73,5%	
>3 meses	Si	0/4	0%	0,308	2/4	50%	0,590
	No	12/38	31,6%		26/38	68,4%	

**Tabla 38:** Resultados a 24 meses

También se analizó la utilización de prostaglandinas como tratamiento tópico antiglaucomatoso previo a la cirugía y su interrelación con la presencia o no de picos hiperetensivos (Tabla 39) y con el éxito absoluto y relativo a los 12 y 24 meses. (Tabla 40 a y b)

PG pre	Picos PIO		p
	Si	No	0,511
Si	14/34 (41,2%)	20/34 (58,8%)	
No	4/13 (30,8%)	9/13 (69,2%)	

**Tabla 39:** Relación uso de prostaglandinas previo con la presencia de picos hipertensivos.

PG pre	Éxito absoluto 12 meses			Éxito Relativo 12 meses		
	N/N	%	p	N/N	%	p
No	3/13	23,1%	0,221	10/13	76,9%	0,890
Si	14/33	42,4%		16/33	78,8%	

PG pre	Éxito absoluto 24 meses			Éxito Relativo 24 meses		
	N/N	%	p	N/N	%	p
No	3/12	25%	0,598	7/12	58,3%	0,469
Si	10/30	33,3%		21/30	70%	

**Tablas 40 a y b:** Relación del uso de prostaglandinas previo a la cirugía con el éxito relativo a 12 y 24 meses.

## VIII. ESTUDIO DEL POR BIOMICROSCOPIA ULTRASÓNICA

### Descriptivo de la población

Se incluyeron en el estudio 15 pacientes del grupo 1 (cirugía combinada de facoemulsificación e implante Cypass) y 9 pacientes en el grupo 2 (cirugía aislada de implante Cypass).

En el grupo I, el 80% tenía GPAA. Ninguno tenía cirugía previa y tres pacientes (20%) tenían tratamiento con SLT previo. En el momento de la cirugía 13 de los 15 pacientes estaban en tratamiento con prostaglandinas tópicas.

Todos los pacientes asistieron a la visita de los 2 meses, una paciente no asistió a la visita de los 6 meses por ingreso hospitalario, y en la visita de los 12 meses faltaron dos pacientes: uno por defunción y el otro por cambio de cuidador.

En el grupo II, el 66,7% de los pacientes tenían GPAA. 4 pacientes (26,7%) tenían una cirugía de glaucoma previa (trabeculectomía) y 3 pacientes habían recibido tratamiento con trabeculoplastia láser. El 55,5% de los pacientes estaban tratados con prostaglandinas tópicas en el momento preoperatorio.

Todos los pacientes asistieron a las visitas de los 2 y los 6 meses. En la visita de los 12 meses, un paciente no pudo asistir por enfermedad y el otro paciente se interrumpió el estudio por recambio de implante debido a ligero desplazamiento del Cypass hacia el endotelio corneal.

	Grupo I	Grupo II
Nº de pacientes	15	9
Edad media $\pm$ DS (años)	74,8 $\pm$ 8,83	76,8 $\pm$ 9,4
Sexo		
Hombres	9	5
Mujeres	6	4
Glaucoma		
GPAA	12	6
PEX	2	2
PIGM	1	1
Cirugía previa		
Catarata	0	3
Trabeculectomía	0	1
Catarata y Trabe.	0	3
Previa trabeculoplastia		
ALT	0	2
SLT	3	1
Previo tratamiento con PG	13	5

**Tabla 41:** Características demográficas y antecedentes oftalmológicos de interés.

**PIO y medicación antiglaucomatosa**

*Grupo I: cirugía combinada*

La PIO media en la visita basal era de 20,13 $\pm$  6,79 mmHg. A los 6 meses la PIO era de 15,07 $\pm$ 3,24 mmHg lo que supuso un descenso medio de 5,21 $\pm$ 7,06 mmHg (p= 0,16). Al final del seguimiento, la PIO media era de 17,0 $\pm$ 1,29 mmHg. La reducción media de la PIO al final del seguimiento fue de 3,69  $\pm$ 7,09 mmHg (p=0,085).

Seguimiento	N	Media	Desv. típica	Mínimo	Máximo
Preoperatorio	15	20,13	6,79	14,00	40,00
2 Meses	15	13,73	2,40	10,00	18,00
6 Meses	14	15,07	3,25	9,00	22,00
12 Meses	13	17,00	1,29	15,00	20,00

**Tabla 42:** PIO a lo largo del seguimiento en el grupo I

El número medio de fármacos empleados antes de la cirugía era de 1,87 $\pm$ 0,64 (rango 1-3). Al finalizar el seguimiento, el número medio de fármacos antiglaucomatosos empleados era de 0,62 $\pm$ 0,77 (rango 0-2), lo que supuso un descenso medio significativo de las medicaciones de 1,38 $\pm$  1,04(P<0,001).

Nº fármacos	N	0 Fármacos	1 fármaco	2 fármacos	3 fármacos	PG	Otros
Preoperatorio	15	0	4	9	2	13	2
2 Meses	15	13	2	0	0	0	2
6 Meses	14	10	2	2	0	2	2
12 Meses	13	7	4	2	0	4	2

PG: uso de prostaglandinas como tratamiento tópico.

**Tabla 43:** Nº fármacos utilizados a lo largo del seguimiento

*Grupo II: cirugía aislada*

La PIO media en la visita basal era de 22,33± 3,28 mmHg. Al final del seguimiento, la PIO media era de 19,7±5,12 mmHg. A los 6 meses la PIO era de 15,33±3,57 mmHg lo que supuso un descenso medio de 7,0±4,1 mmHg (p= 0,001). Al final del seguimiento, la PIO media era de 19,71±5,12 mmHg. La reducción media de la PIO al final del seguimiento fue de 3,28 ±7,11 mmHg (p=0,267).

Seguimiento	N	Media	Desv. típica	Mínimo	Máximo
Preoperatorio	9	22,33	3,28	16,00	26,00
2 Meses	9	18,33	5,24	12,00	30,00
6 Meses	9	15,33	3,57	9,00	19,00
12 Meses	7	19,71	5,12	14,00	30,00

**Tabla 44:** PIO a lo largo del seguimiento en el grupo II (aislada)

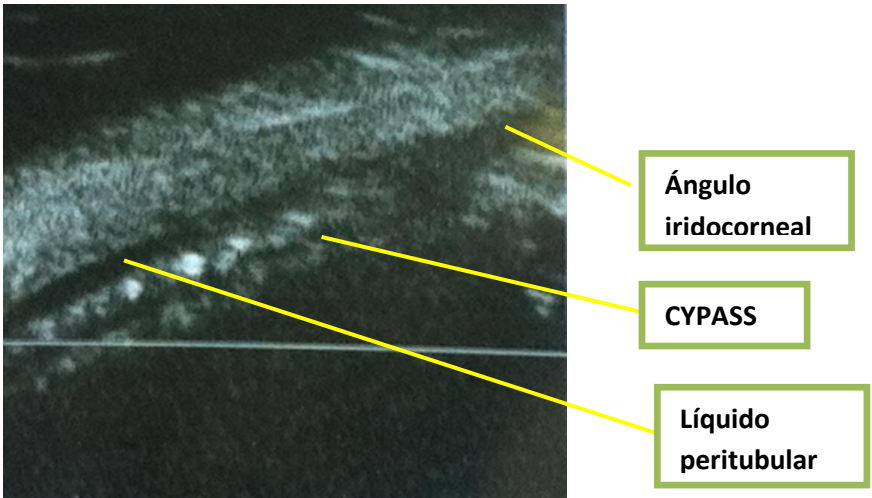
El número medio de fármacos empleados antes de la cirugía era de 2,80±0,70 (rango 2-4). Al finalizar el seguimiento, el número medio de fármacos antiglaucomatosos empleados era de 2,0±0,81 (rango 1-3), lo que supone un descenso medio significativo de las medicaciones del 0,85±0,69 (P=0,017).

Nº fármacos	N	0	1	2	3	4	PG	Otros
Preoperatorio	9	0	0	1	7	1	5	4
2 Meses	9	3	1	5	0	0	1	5
6 Meses	9	4	2	2	1	0	2	3
12 Meses	7	0	2	3	2	0	2	5

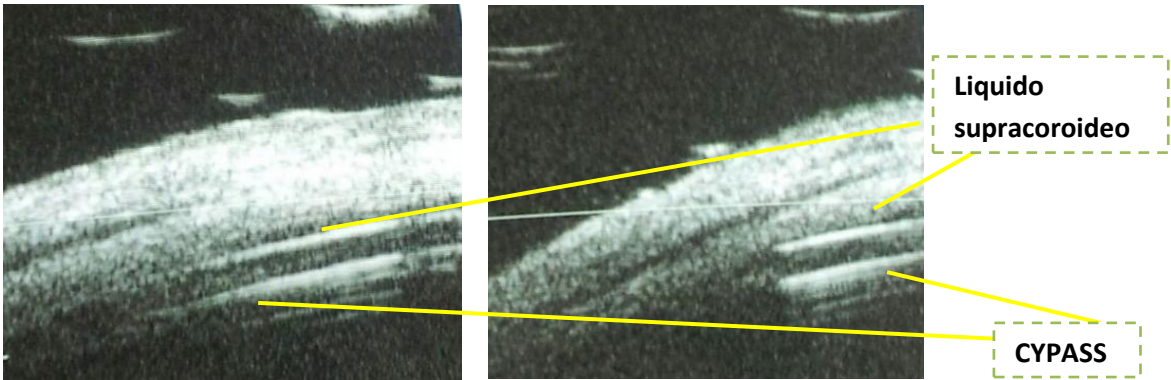
**Tabla 45:** Nº fármacos utilizados por el grupo II (aislada)

Los hallazgos que se analizaron fueron:

- La presencia de liquido alrededor del implante (espacio hipoecogénico entre el CyPass y el tejido circundante) (Figura 23)
- La presencia de liquido en el espacio supracoroideo (espacio hipoecogénico entre la coroides y la esclera) (Figura 24)
- Imágenes de la porción posterior del implante con indentación de la pars plana. (Figura 25)

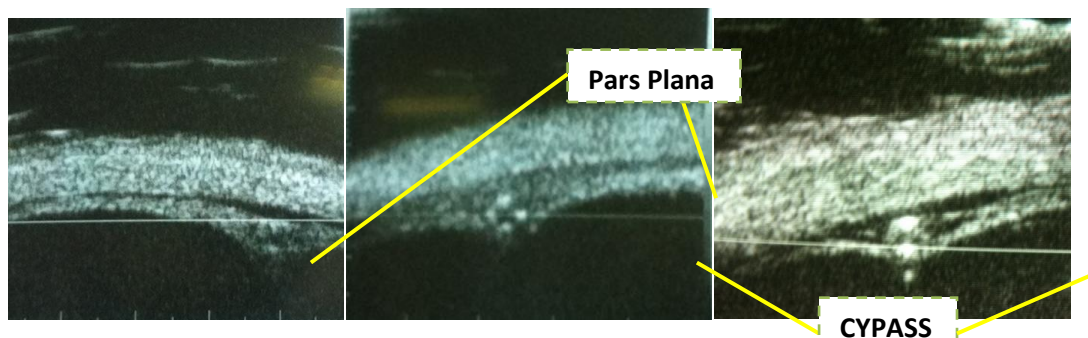


**Figura 23:** Imagen del Cypass y del ángulo. Se observa líquido alrededor del implante.



**Figura 24:** Imagen del Cypass y presencia de liquido en el espacio supracoroideo





**Figura 25:** Corte transversal para ver la pars plana. En la segunda imagen se observa indentación del Cypass.

La BMU evidenció la correcta posición en el espacio supracoroideo en todos los pacientes estudiados. No se apreció daño al cuerpo ciliar. Se pudo evidenciar liquido en el espacio supracoroideo en el 100% de los pacientes a los 2 meses (cinco pacientes en los cuatro cuadrantes y en el resto de pacientes, en el cuadrante donde estaba situado el CyPass). A los 6 meses había liquido en 54% de los pacientes (cinco en los cuatro cuadrantes y ocho en un solo cuadrante) y a los 12 meses solo se visualizaba liquido supracoroideo en 29,1% de los pacientes (sólo dos pacientes tenían líquido en los 4 cuadrantes).

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

	2 MESES		6 MESES		12 MESES	
Liquido espacio supracoroides	24	100%	13	54%	7	29%
Liquido 4 cuadrantes	5	21%	3	13%	2	8%
Liquido peritubular	24	100%	22	92%	12	50%

**Tabla 46:** N° de pacientes y porcentaje en el que se visualizó líquido por BMU.

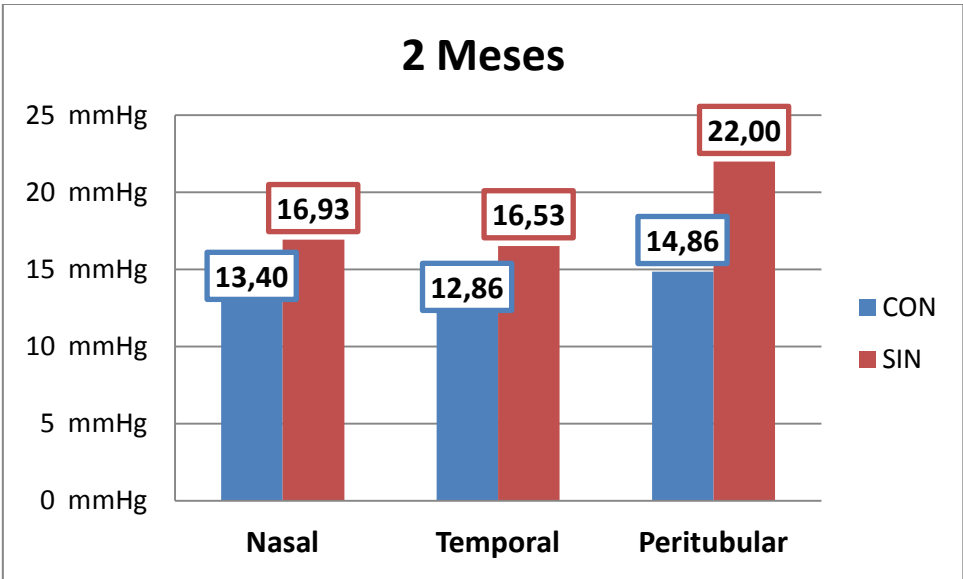
El 100% de los pacientes presentaba líquido alrededor del dispositivo en la visita de los 2 meses. Este líquido se presentaba fundamentalmente entre la esclera y la parte superior del implante. A los 6 meses eran 91,6% y al año 50% de los pacientes tenía líquido peri CyPass.

En los pacientes en los que se pudieron obtener cortes transversales de la parte final del implante se evidenció indentación del implante en la pars plana.

La presencia de líquido en el espacio supracoroideo detectable bioultrasonicamente se asoció con una menor PIO de manera estadísticamente significativa.

Así, los resultados obtenidos son:

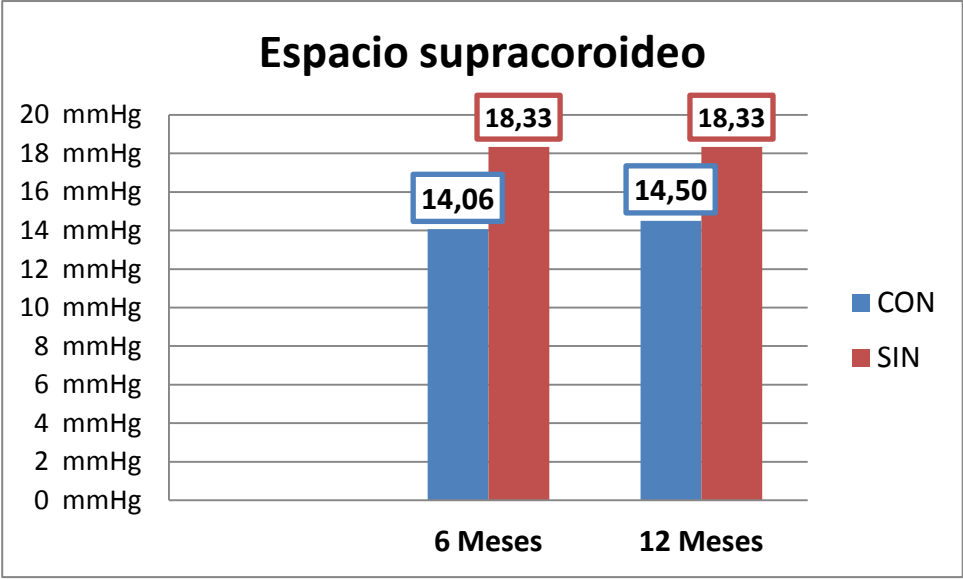
- A los **2 meses**, la PIO media de los 10 pacientes que sí tienen líquido en nasal es de  $13,40 \pm 3,03$  mmHg y la PIO media de los 14 pacientes que NO tenían líquido nasal es de  $16,93 \pm 4,51$  mmHg. Esto supone una diferencia de 3,53 mmHg menor en los que SI tienen líquido ( $p= 0,032$ ).
- A los **2 meses**, la PIO media de los 7 pacientes que sí tienen líquido en temporal es de  $12,86 \pm 2,79$  mmHg y la PIO media de los 17 pacientes que NO tenían líquido temporal es de  $16,53 \pm 4,37$  mmHg. Esto supone una diferencia de 3,67 mmHg menor en los que SI tienen líquido. ( $p=0,025$ )
- A los **2 meses**, la PIO media de los 22 pacientes que sí tienen líquido peritubular es de  $14,86 \pm 3,08$  mmHg y la PIO media de los 2 pacientes que NO tenían líquido peritubular es de  $22,00 \pm 11,31$  mmHg. Esto supone una diferencia de 7,14 mmHg menor en los que SI tienen líquido. ( $p=0,020$ )



**Figura 26:** Resultados estadísticamente significativos de hallazgos BMU a los 2 meses.

- A los **6 meses**, la PIO media de los 17 pacientes que sí tienen líquido en el espacio supracoroideo es de  $14,06 \pm 2,95$  mmHg y la PIO media de los 6 pacientes que NO tenían líquido en el espacio supracoroideo es de  $18,33 \pm 1,97$  mmHg. Esto supone una diferencia de 4,28 mmHg menor en los que SI tienen líquido. ( $p=0,001$ ) (Figura 27)

- A los **12 meses**, la PIO media de los 2 pacientes que sí tienen líquido en el espacio supracoroideo a los 12 meses es de  $14,50 \pm 0,71$  mmHg y la PIO media de los 18 pacientes que NO tenían líquido en el espacio supracoroideo es de  $18,33 \pm 3,29$  mmHg. Esto supone una diferencia de 3,83 mmHg menor en los que SI tienen líquido. ( $p=0,003$ ) (Figura 27)



**Figura 27:** Resultados estadísticamente significativos de hallazgos BMU a los 6 y 12 meses.

# DISCUSIÓN

La discusión se ha estructurado en dos partes. En primer lugar se analizan los resultados del estudio incluido en esta tesis doctoral, con sus limitaciones y comparando a su vez los resultados obtenidos con otras cirugías de glaucoma mínimamente invasivas similares y otros estudios.

En segundo lugar se discute la repercusión de estos resultados en el manejo de los pacientes con glaucoma, abordando los posibles puntos fuertes y débiles de la técnica y su situación dentro del escalón terapéutico del tratamiento del glaucoma.

## I. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### Características de la población de estudio

Es importante reseñar que la población incluida en los estudios de este trabajo es representativa de aquella que acude a una consulta de Glaucoma de un Hospital de Referencia en nuestro país y, por lo tanto, representa de forma fidedigna el grupo de pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento quirúrgico. En los dos grupos, los pacientes tienen una edad media en torno a los **75 años**.

Con respecto a la constitución de los grupos, no hay diferencias estadísticamente significativas entre grupos para edad, Longitud Axial, MD prequirúrgico ni LV prequirúrgico. Sin embargo, sí hay diferencias en el número de fármacos preoperatorios (1,9 vs 2,8), una diferencia de 0,89 más fármacos en el grupo II ( $p<0,001$ ). Además si bien la diferencia entre la PIO prequirúrgica no fue estadísticamente significativa (19,7 vs 23,3), una diferencia de 3,58 mmHg mayor en el grupo II ( $p=0,27$ ), sí podría ser relevante para el análisis de la eficacia del dispositivo.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular se observa alta prevalencia de HTA como bien se han mostrado en otros estudios como factor de riesgo también asociado a

la presencia de glaucoma. En cuanto a la Diabetes Mellitus tipo 2 y anticoagulación se observa menor prevalencia en los dos grupos. (tabla 47)

	Grupo I	Grupo II
Edad media	74,55±7,89	74,72 ±8,37
Hombre	12 (54,5%)	12 (48%)
Mujer	10 (45,5%)	13 (52%)
Longitud Axial (mm)	24,29±1,94	23,36 ± 1,79
HTA	18 (81,8% )	4 (16%)
DM tipo 2	4 (18,2%)	20 (80%)
Anticoagulación	6 (27,3%)	2 (8%)

**Tabla 47:** características demográficas de la población

Los criterios de exclusión en este estudio incluían cualquier tipo de glaucoma de ángulo cerrado. El implante supracoroideo puede emplearse teóricamente en todo glaucoma de **ángulo abierto**, ya sea Glaucoma Primario de Angulo Abierto en cualquier estadio, (que representa la mayoría de los pacientes con hasta un 81% en el grupo I), pero también se puede utilizar en glaucomas secundarios de ángulo abierto como en casos de glaucoma pigmentario, pseudoexfoliativo o inflamatorio mostrando buenos resultados hasta el momento. (Tabla 48)

	Grupo I	Grupo II
GPAA	18 (81,8%)	17 (68%)
PEX	3 (13,6%)	5 (20%)
PIGM	1 (4,5%)	0
INFLAMATORIO	0	3 (12%)

**Tabla 48:** Tipo de glaucoma en los distintos grupos de estudio

Habida cuenta de los resultados tensionales esperados con el implante Cypass, y en comparación con resultados publicado con otros implantes angulares<sup>229</sup>, no se incluyeron en el presente estudio pacientes con glaucoma con PIO muy elevadas.

En el grupo I todos los pacientes fueron seguidos durante los 24 meses excepto dos: un paciente que falleció entre la visita de los 6 y 12 meses debido a un cáncer de páncreas, y otro que se desplazó a otra ciudad.

En el grupo II se perdieron dos pacientes por fallecimiento y uno por desplazamiento a otra ciudad. Seis pacientes tuvieron que abandonar el estudio por PIO mal controladas

y necesidad de otro tratamiento quirúrgico. Un paciente abandonó el estudio por extrusión del dispositivo y recolocación de uno nuevo.

Por lo tanto al final del seguimiento eran 19 pacientes en el grupo I y 15 pacientes en el grupo II.

El mayor número de abandonos en el grupo II se debe a que en este grupo se incluyeron pacientes que estaban previamente operados de una trabeculectomía y se ha observado que en estos pacientes, las probabilidades de éxito disminuyen drásticamente.

### La cirugía

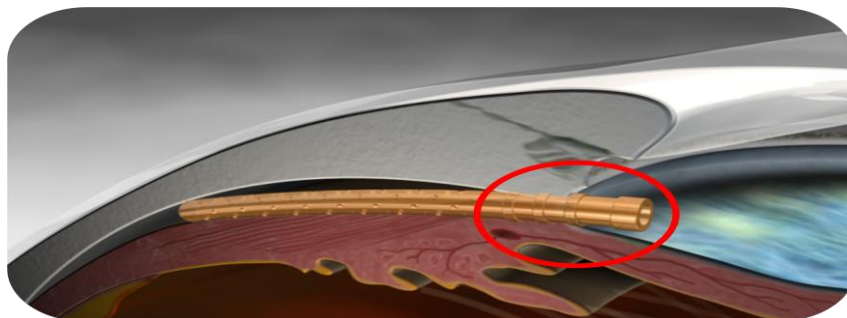
Este estudio incluía los primeros pacientes que recibieron el implante supracoroideo Cypass en la Unidad de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Clínico San Carlos, y formaba parte de unos de los primeros estudios del Cypass a nivel mundial. Así, eran de esperar problemas técnicos como el fallo en el botón de expulsión del aplicador, que apareció en dos de los pacientes.

La técnica de inserción del Cypass requiere, como cualquier técnica quirúrgica, una curva de aprendizaje. Los dos cirujanos que participaron en el estudio tenían amplia experiencia en la cirugía del glaucoma, incluida la cirugía angular. Con todo, no se puede descartar que los resultados puedan estar influenciados por ser los primeros casos operados por los cirujanos participantes en el estudio.

A pesar de esto, la implantación del Cypass se realizó en el primer intento en el 97% de los casos. En otros estudios de otros implantes angulares<sup>230</sup> el porcentaje de implantación en uno o dos intentos fue del 84% por lo que se considera este dispositivo más fácil de aplicar y con una **curva de aprendizaje más rápida**, conclusión a la que también llegaron los cirujanos de este estudio, marcando este factor como un punto positivo de esta técnica.

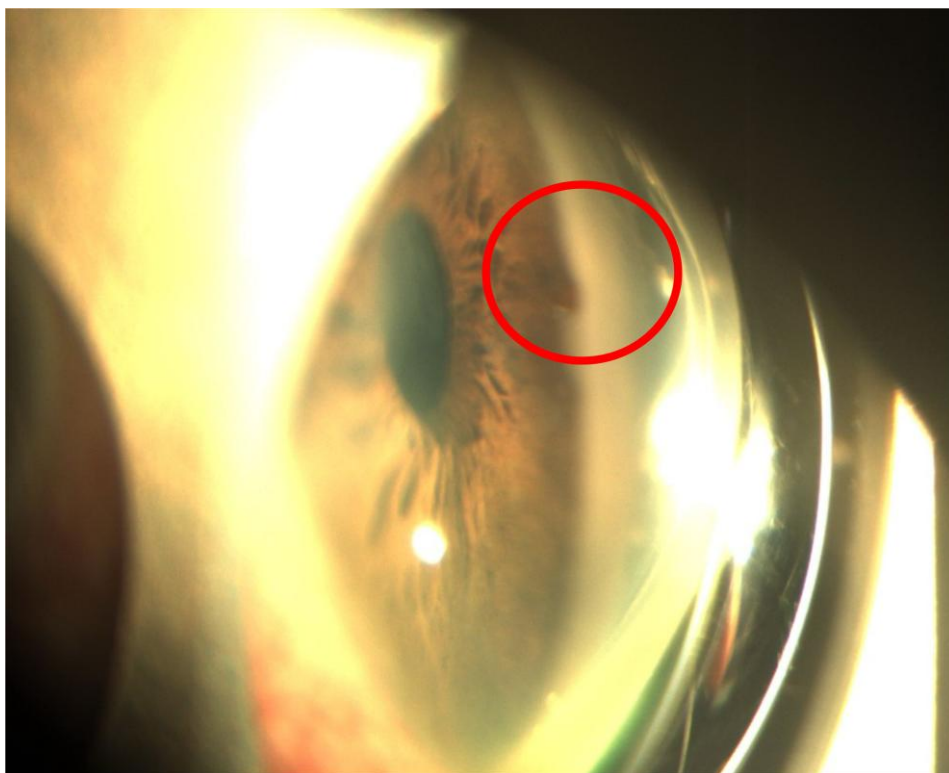
Los cirujanos que intervinieron a los pacientes del grupo 1 (implante de Cypass más cirugía de catarata) fueron instruidos a seguir sus pautas habituales durante la facoemulsificación. Eso incluía la libre elección de LIO, lo que explica que no exista un modelo único de LIO en nuestros pacientes. Con todo, eran lentes acrílicas colocadas en saco capsular, por lo que no se esperan diferencias derivadas de la LIO.

Se realizó **evaluación gonioscópica** a los pacientes durante el seguimiento, para comprobar la correcta localización del implante, así como el estado de la luz del Cypass. Se observó una incorrecta posición del implante (posición demasiado externa con riesgo de daño endotelial) en un paciente de cada grupo. Se trata de un porcentaje bajo, ya que la implantación se realizaba con ayuda gonioscópica e indicaciones directas para localizar la correcta posición del Cypass por los anillos presentes en su diseño. (Figura 28). En un paciente no se realizó ninguna acción terapéutica más que vigilancia, en el otro se tuvo que explantar por riesgo de contacto endotelial.



**Figura 28:** La presencia de los dos anillos en la zona más exterior del implante indican la correcta localización.

Otros dos Cypass (4,2%) estaban parcialmente ocluidos por SAP (Figura 29), pero no se consideró necesario tratamiento más que en uno, pues en el otro paciente la presión intraocular había disminuido y era razonable asumir que la zona no ocluida por el iris permitía el paso de humor acuoso hacia el espacio supracoroideo. Para el implante que necesitó tratamiento se realizó rotura de fibras del iris con laser YAG.



**Figura 29:** Sinequias anteriores periféricas del iris a la luz del Cypass.

No se observaron complicaciones graves en el postoperatorio inmediato como hipema, cámara poco profunda, hipotonía...

### Resultados tensionales y tratamiento hipotensor

La **PIO media** en la visita basal en el grupo I era de  $19,77 \pm 5,69$  mmHg y en el grupo II era de  $23,36 \pm 5,07$  mmHg. Esta diferencia de PIO prequirúrgica no salió estadísticamente significativa, aunque se observaba una diferencia entre los dos grupos (siendo el grupo II, pacientes con presiones intraoculares más elevadas, con peor control). Este valor de PIO se obtuvo sin periodo de lavado, con todos los pacientes recibiendo, al menos, un fármaco antiglaucomatoso.

A los 24 meses de seguimiento, la PIO media del grupo I era de  $16,57 \pm 2,73$  mmHg, lo que supone un descenso estadísticamente significativo de  $2,47 \pm 3,64$  mmHg o del **16,1%** y en el grupo II la PIO media final era de  $17,07 \pm 3,63$  mmHg, suponiendo un descenso de 6,29 mmHg o del **26,93%** ( $p=0,008$ ). Se observa que aunque la PIO media



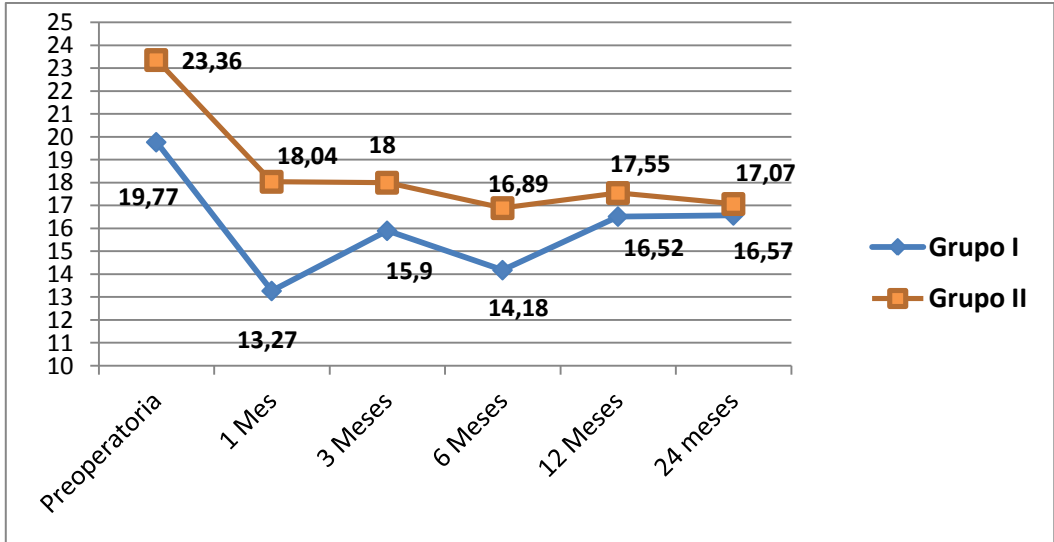
final es menor en el grupo I el descenso proporcional es mayor en el grupo II. Esto es debido a que las PIO iniciales del grupo II eran más elevadas.

Al analizar los resultados con los valores registrados de todos los pacientes, incluyendo los que han abandonado el estudio:

- En el grupo I, se observa que al final del seguimiento de los 24 meses, el descenso porcentual en la PIO es mayor pero a costa de un mayor número de fármacos utilizados (el descenso de fármacos utilizados es menor).
- En el grupo II se observa un descenso con el tiempo estadísticamente significativo tanto del porcentaje de descenso de la PIO como del número de fármacos utilizado

Por otro lado, la utilización de prostaglandinas en el preoperatorio no se ha podido relacionar estadísticamente con mayor o menor tasa de éxito ni con la presencia de picos hipertensivos en el postoperatorio inmediato. Esto probablemente sea debido al número muestral pequeño. Sin embargo es un dato a tener en cuenta, ya que hay una diferencia en las probabilidades de éxito de hasta 20% a los 12 meses y del 10% a los 24 meses entre los que no utilizaban prostaglandinas en el preoperatorio y los que sí.

Es importante destacar, que aunque en milímetros de mercurio, el descenso puede parecer pequeño (3-6 mmHg dependiendo del grupo) al observar los **descensos porcentuales** se observan resultados muy buenos, sobre todo si consideramos la dificultad mínima de la técnica y las complicaciones casi inexistentes del implante del dispositivo supracoroideo Cypass.



**Figura 30:** PIO media a lo largo del seguimiento en los dos grupos de estudio.

Sin embargo, como ya se ha referido previamente, no sólo los niveles de PIO evalúan la eficacia de un tratamiento quirúrgico en glaucoma. Es importante analizar también el comportamiento del tratamiento tópico. Durante el seguimiento, la decisión de iniciar tratamiento médico era a criterio del médico, para asemejar el estudio a la práctica clínica habitual.

Así, el **número medio de fármacos** empleados antes de la cirugía en el grupo I fue de  $1,91 \pm 0,61$ , siendo al final del seguimiento de  **$0,53 \pm 0,84$** . Como ya se ha comentado, todos los pacientes recibían tratamiento antes de la cirugía. Por el contrario el **63,2%** de ellos no empleaban tratamiento alguno al final del seguimiento habiéndose reducido el número de fármacos en  $1,53 \pm 0,22$ , es decir en un **80,1%**. Es decir, se evitó el uso de medicación tópica al final del seguimiento en más de la mitad de los pacientes y se redujo el número de fármacos en más de un medicamento.

Por otro lado, en el grupo II, el número medio de fármacos empleados antes de la cirugía fue de  $2,80 \pm 0,70$  siendo al final del seguimiento de  **$1,87 \pm 0,99$** . Sabiendo que todos los pacientes recibían antes del tratamiento entre 1 y 4 fármacos, encontramos que al final del seguimiento 13,3% de ellos no empleaban tratamiento alguno al final del seguimiento. El porcentaje de pacientes libres de tratamiento al final del estudio es bastante menor, sin embargo es importante destacar la reducción del número de fármacos en 1,1 y ningún paciente con 4 fármacos (el **60%** de los pacientes está con uno o dos fármacos).

Conseguir una reducción del número de fármacos empleados por los pacientes tiene varias **ventajas**: se disminuye el riesgo de incumplimiento terapéutico<sup>231</sup>, que en pacientes con glaucoma oscila entre el 5% y el 80%, sabiendo que el incumplimiento aumenta cuando se añade un segundo colirio<sup>232</sup>; se disminuye el riesgo de efectos secundarios de los fármacos hipotensores tanto sistémicos como locales; se consigue una mejoría en la superficie ocular puesto que el uso crónico de la medicación antiglaucomatosa produce inflamación de la misma<sup>233</sup>; y además se ha relacionado el uso crónico de colirios con reducción de la tasa de éxito de una futura trabeculectomía<sup>234</sup>.

Uno de los factores que puede influir en los resultados tensionales obtenidos por nuestros pacientes es la diferente reducción porcentual de la PIO que producen los distintos fármacos antiglaucomatosos.

La EGS propone cuatro grupos como fármacos de primera línea en el tratamiento del glaucoma, pero no todos ellos consiguen el mismo descenso tensional<sup>235</sup>. Así, un meta-análisis recientemente publicado evidencia un descenso de entre el 29% y el 24% con prostaglandinas, del 19% en  $\beta$ -bloqueantes e inhibidores de anhidrasa carbónica y del 14% en  $\alpha 2$ -agonistas. Por lo tanto debemos analizar no sólo el número de colirios empleados por los pacientes de ambos grupos, sino también qué colirios eran los empleados, pues podría influir en los resultados tensionales.

En el grupo I, antes de la cirugía, el **76,9%** de los pacientes utilizaban una **prostaglandina** en su tratamiento tópico y un 67,8% un betabloqueante.

En el grupo II, en el momento prequirúrgico el **64%** de los pacientes utilizaban una **prostaglandina** en su tratamiento tópico y un 96% un betabloqueante.

A los **12 meses**, de los pacientes con tratamiento hipotensor tópico, del grupo I un **66,7%** utilizaba una **prostaglandina** y el **50%** de los pacientes del grupo II. En cuanto al uso de betabloqueantes, el 33,3% de los pacientes del grupo I con tratamiento hacía uso de esta medicación mientras que en el grupo II se beneficiaban de este tipo de fármaco un 79% de los pacientes con tratamiento tópico.

A los **24 meses**, de los pacientes con tratamiento hipotensor tópico, del grupo I un **57%** utilizaba una **prostaglandina** y el **54%** de los pacientes del grupo II. En cuanto al uso de betabloqueantes, el 57% de los pacientes del grupo I con tratamiento hacía uso de esta medicación mientras que en el grupo II se beneficiaban de este tipo de fármaco un 77% de los pacientes con tratamiento tópico.

Cabría especular si la utilización de las prostaglandinas favorece una mayor bajada de PIO en los pacientes, ya que se utilizan más en pacientes del grupo I que del II. Sin embargo, el menor uso de prostaglandinas en el grupo II puede estar influenciado por la presencia de trabeculectomías previas en ciertos pacientes, en los que se evita introducir las prostaglandinas inmediatamente.

El efecto hipotensor de las prostaglandinas se logra por diversos mecanismos que potencian la vía uveoescleral, sin efecto en la formación del humor acuoso o la presión venosa episcleral, y con mínimo o nulo efecto sobre la vía trabecular<sup>236</sup>. Sin embargo estos mecanismos no están completamente comprendidos en la actualidad.

Estudios experimentales indican que su acción es un efecto directo de las prostaglandinas en receptores prostanoides (principalmente el FP y EP2) localizados en el músculo ciliar<sup>237</sup>. La activación de estos receptores conlleva una cascada de señales que incluye la formación de cAMP y la inducción de la expresión de c-Fos y c-Jun<sup>238</sup>. Estas señales terminan incrementando la biosíntesis de metaloproteinasas de la matriz extracelular<sup>239</sup>. Estas metaloproteinasas alteran el colágeno del músculo ciliar<sup>240</sup> aumentando los espacios entre las fibras del músculo y por lo tanto disminuirían así la resistencia hidráulica del drenaje del humor acuoso por la vía uveoescleral<sup>241</sup>.

## Complicaciones

La complicación más frecuente fue la aparición de **picos hipertensivos transitorios** en los primeros cinco meses. En el grupo I, tres pacientes presentaron PIO>30 mmHg, dos en el primer mes y uno al tercer mes. En el grupo II, 16 pacientes presentaron picos hipertensivos, ocho pacientes antes del primer mes, cinco entre los meses 1-3, tres pacientes de los 3-6 meses.

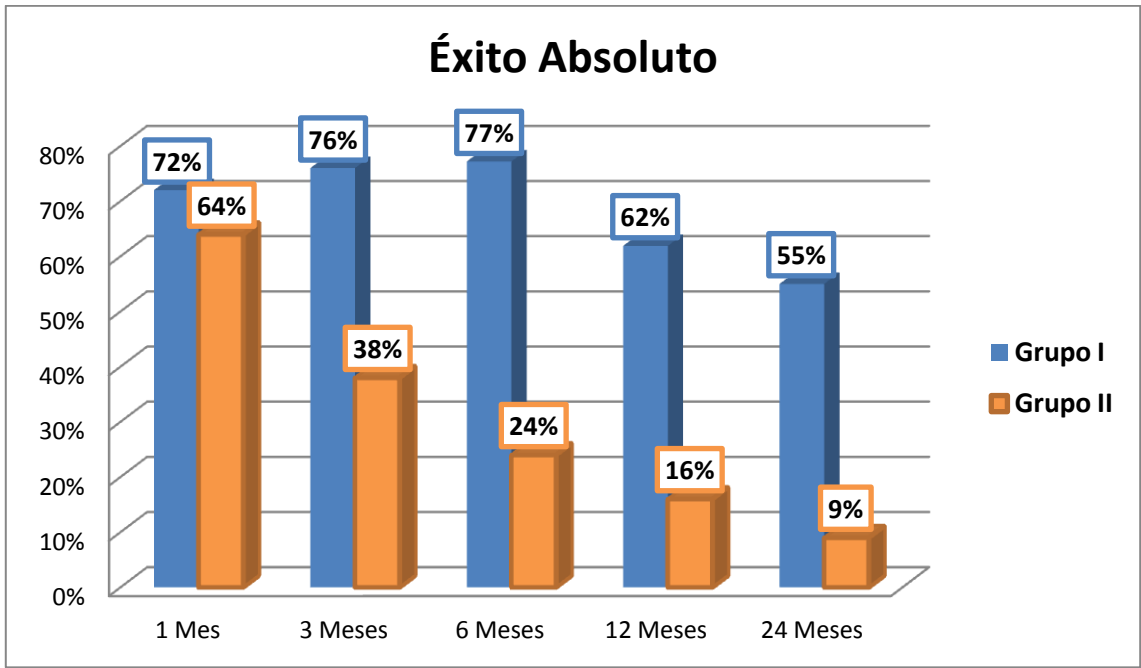
En el grupo I, de los tres pacientes que tuvieron un pico hipertensivo, las PIO encontradas fueron de 30,32 y 33 mmHg, y se controlaron bien con medicación tópica.

En el grupo II, 16 de los 25 pacientes del grupo tuvieron picos hipertensivos. Las PIO medidas fueron más elevadas que en el grupo I, sobre todo en aquellos pacientes que tuvieron el pico en el primer mes, con una PIO media de 35,75 mmHg. Entre los pacientes que tuvieron un pico hipertensivo en el primer mes, 50% (4/8) tenían una trabeculectomía previa, en los picos de entre 1-3 meses 4/5 pacientes tenían trabeculectomía previa y en los picos hipertensivos tardíos 2/3.

El número de pacientes es pequeño y no se pueden sacar resultados estadísticamente significativos, pero con estos datos se puede observar una tendencia a la presencia de picos hipertensivos, especialmente en los tres primeros meses, en aquellos pacientes con trabeculectomía previa. Probablemente, tras la cirugía perforante del glaucoma el espacio supracoroideo esté modificado y los procesos de cicatrización, y por tanto de posible obstrucción del dispositivo Cypass, sean más frecuente en estos pacientes

Tasa de éxito

- En esta tesis, se definió **éxito absoluto** valores de PIO menor o igual a 18 mmHg sin tratamiento.

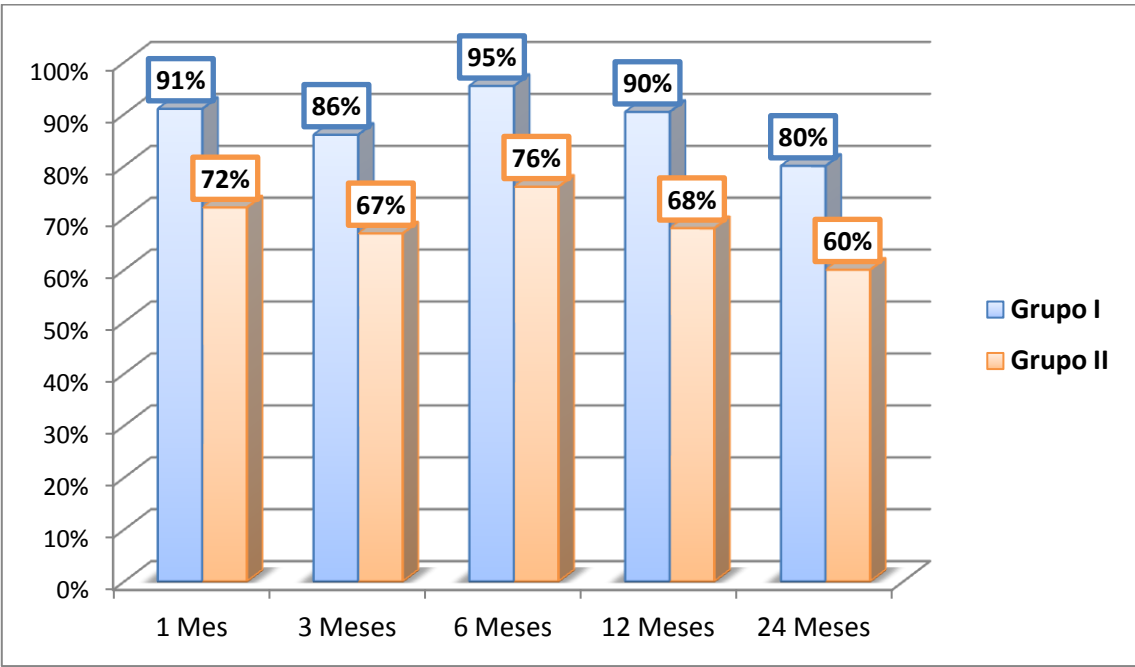


**Figura 31:** Éxito absoluto en los dos grupos de estudio a lo largo del seguimiento.

Se ve una superioridad muy manifiesta a partir de los 3 meses para el **grupo I** (implante Cypass más cirugía d la catarata), siendo al final del tratamiento **55%** de pacientes con PIO controlada y libre de medicación en el grupo I frente al **9%** de los pacientes en el **grupo II**.

Esto se podría deber a que los pacientes del grupo II presentan glaucomas con PIO más elevadas y de peor control en los que una cirugía angular, en este caso un implante supracoroideo, no es suficiente para mantener buenas presiones intraoculares a largo plazo sin tratamiento.

- La tasa de **éxito relativo** presenta aquellos pacientes con PIO igual o por debajo de 18 mmHg con al menos un fármaco.



**Figura 32:** Éxito relativo en los dos grupos de estudio a lo largo del seguimiento.

Estos datos son más similares entre ambos grupos con una superioridad, no tan marcada, para el grupo I. Sin embargo, hay que tener en cuenta para este resultado el mayor uso de fármacos hipotensores en el grupo II. Aún así, valorando el porcentaje, es de remarcar una alta tasa de éxito con un procedimiento mínimamente invasivo y que no disminuye la calidad de vida del paciente.

La tasa de éxito disminuyó en ambos grupos a lo largo del seguimiento. Este descenso podría estar relacionado con una oclusión del dispositivo por procesos de cicatrización del espacio supracoroideo en respuesta al implante de un modo similar a lo descrito en el caso de otros implantes supracoroideos como el Gold Shunt. Esto podría encapsular el implante y bloquear el orificio posterior del CyPass de un modo similar a los tubos subconjuntivales sin plato implantados en el pasado. Futuros estudios histológicos y con biomicroscopía ultrasónica podrían confirmar esta hipótesis.

Si analizamos con detalle los datos tensionales obtenidos en los dos grupos, con y sin necesidad de fármacos, podemos observar datos interesantes.

A continuación se muestran las tablas de los dos grupos. Sólo se han excluido los pacientes que se perdieron del estudio por razones de fallecimiento o desplazamiento a

otra ciudad. Se han incluido los pacientes que abandonaron el estudio por necesidad de una nueva cirugía de glaucoma, siendo la PIO utilizada, la última tomada antes de la cirugía.

	N	PIO ≤16 mmHg			PIO ≤ 18 mmHg			PIO ≤ 21 mmHg		
		SIN TTO	CON TTO	TOTAL	SIN TTO	CON TTO	TOTAL	SIN TTO	CON TTO	TOTAL
1 MES	22	18 (82%)	2 (9%)	20 (91%)	18 (82%)	2 (9%)	20 (91%)	19 (86%)	3 (14%)	22 (100%)
3 MESES	21	14 (67%)	2 (10%)	15 (71%)	16 (80%)	2 (10%)	18 (90%)	18 (86%)	2 (10%)	20 (95%)
6 MESES	22	15 (68%)	3 (13%)	18 (82%)	17 (77%)	4 (18%)	21 (95%)	17 (77%)	4 (18%)	21 (95%)
12 MESES	21	7 (33%)	4 (19%)	11 (52%)	13 (62%)	6 (29%)	19 (91%)	14 (67%)	7 (33%)	21 (100%)
24 MESES	20	6 (30%)	3 (15%)	9 (45%)	11 (55%)	5 (25%)	16 (80%)	12 (60%)	5 (25%)	17 (85%)

**Tabla 49:** Distribución de los pacientes del grupo I según PIO y utilización o no de fármacos.

	N	PIO ≤16 mmHg			PIO ≤ 18 mmHg			PIO ≤ 21 mmHg		
		SIN TTO	CON TTO	TOTAL	SIN TTO	CON TTO	TOTAL	SIN TTO	CON TTO	TOTAL
1 MES	25	12 (48%)	1 (4%)	13 (52%)	16 (64%)	2 (8%)	18 (72%)	17 (68%)	2 (8%)	19 (76%)
3 MESES	25	8 (32%)	4 (16%)	12 (48%)	9 (36%)	7 (28%)	16 (64%)	11 (44%)	8 (32%)	19 (76%)
6 MESES	25	4 (16%)	5 (20%)	9 (36%)	6 (26%)	12 (48%)	18 (72%)	8 (32%)	14 (56%)	22 (88%)
12 MESES	24	3 (12%)	5 (20%)	8 (32%)	14 (56%)	2 (10%)	16 (64%)	14 (56%)	3 (12%)	17 (68%)
24 MESES	22	2 (9%)	3 (14%)	5 (23%)	2 (9%)	9 (41%)	11 (50%)	2 (9%)	10 (46%)	12 (60%)

**Tabla 50:** Distribución de los pacientes del grupo II según PIO y utilización o no de fármacos.

En el grupo I, se observa que un **60%** de los pacientes tienen una PIO≤21 mmHg **sin necesidad de tratamiento a los 24 meses** de una cirugía de facoemulsificación de catarata e implante de un dispositivo supracoroideo, una cirugía que añadió apenas cinco minutos al proceso de facoemulsificación aislado y que puede aportar control de PIO mantenida en el tiempo con ahorro de utilización de medicación hipotensora. En

cuanto a los resultados de pacientes con PIO  $\leq 21$  mmHg con o sin tratamiento, asciende al 85% de los pacientes, un resultado muy positivo.

En el grupo II, un **60%** de los pacientes alcanzan una PIO  $\leq 21$  mmHg con o sin tratamiento. Este resultado parece ser no tan bueno como los del grupo I, pero si se tiene en cuenta el procedimiento tan mínimamente invasivo que se ha realizado sobre los pacientes y con ellos se ha obtenido un control de PIO y control de progresión del glaucoma sobre un 60% de los pacientes, puede considerarse un éxito como técnica.

### Parámetros de seguridad: agudeza visual y recuento endotelial

En cuanto a seguridad del implante, no existió ningún efecto adverso grave y ha demostrado seguridad en cuanto a agudeza visual y conservación de células endoteliales corneales.

#### *a) Agudeza Visual*

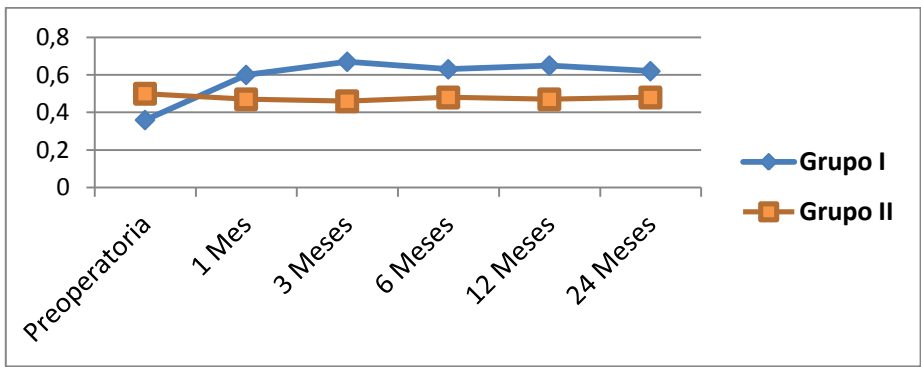
Uno de los más importantes parámetros a la hora de evaluar la seguridad de un procedimiento quirúrgico en oftalmología es la agudeza visual. No se utilizó la escala logMar para mostrar los resultados, ya que se consideró una variable secundaria y se utilizaron los optotipos disponibles en las consultas de glaucoma. (no especificado en el protocolo).

En el **grupo I**, al asociar el implante supracoroideo a una **facoemulsificación**, era esperable la **mejoría significativa de AV** que experimentan los pacientes de este grupo a partir de la primera semana de seguimiento. No aconteció ninguna complicación con repercusión sobre la AV atribuibles a la cirugía con Cypass, puesto que los dos casos de disminución leve de AV fueron por DMAE atrófica y desarrollo de retinopatía diabética, acontecimientos que no guardan relación con el implante Cypass, sino con la edad de los pacientes y la prevalencia de tal enfermedad en la población general.

En el **grupo II**, no se realizaba acción alguna sobre el cristalino. Por tanto, no se objetivó **ninguna variación significativa de la AV** durante el seguimiento, sin efectos secundarios con repercusión visual relacionados con el implante Cypass. Dos pacientes



presentaron peor agudeza; esto se debía al desarrollo de catarata y se les realizó cirugía de facoemulsificación posterior a la visita de los 12 meses.



**Figura 33:** Evolución de la Agudeza Visual en la escala decimal en los dos grupos durante el seguimiento.

b) Recuento Células Endoteliales

Otro parámetro muy importante a la hora de analizar la seguridad de un procedimiento quirúrgico en el glaucoma es el endotelio corneal.<sup>242</sup>

No se pudo realizar el análisis del endotelio corneal en todos los pacientes ya que no se pudo recoger en todos los pacientes los datos en todas las visitas, y por sesgos en la obtención de las imágenes y en su análisis.

Sin embargo, si se pudo realizar la recogida de datos completa en 20 pacientes (9 del grupo I y 11 del grupo II).

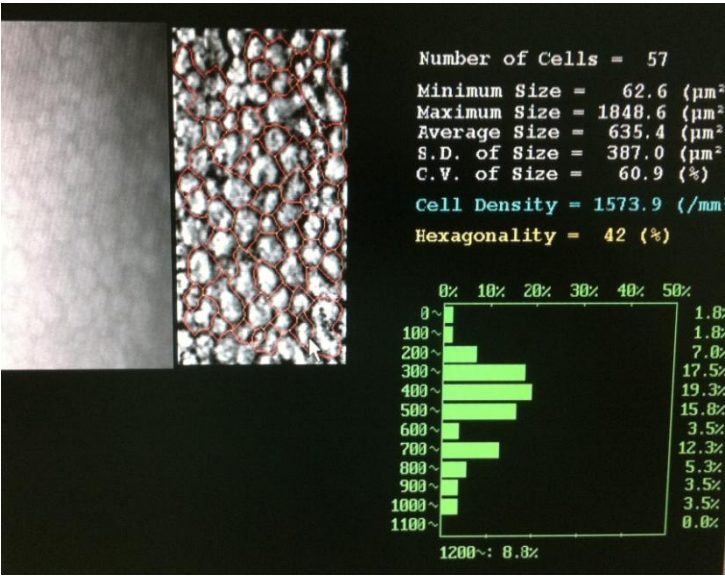


Figura 34: Programa que analiza el endotelio corneal.

Se obtuvo un descenso del 8,1% en el grupo I a los 6 meses y del 8,8% a los 12 meses. En el grupo II el descenso fue de 6,4% a los 6 meses y de 4,7% a los 12 meses. En el grupo II se excluyeron los datos del paciente al que se le tuvo que retirar el dispositivo por contacto endotelial.

Es normal que el porcentaje de células endoteliales perdidas fuera mayor en el grupo 1 ya que se realizó además un proceso de facoemulsificación.

Además este descenso sólo fue significativo en ambos grupos a los 6 meses, siendo ya no significativo a los 12 meses.

Este descenso no difiere mucho del comunicado tras facoemulsificación aislada, por lo que se puede considerar el implante supracoroideo como una intervención respetuosa sobre el endotelio corneal.

	Nº pacientes	Edad media pacientes (años)	Seguimiento (meses)	Pérdida celular media (%)
Diaz- Valle et al <sup>243</sup>	20	70,5±7,6	3	11,8
Ravalico et al <sup>244</sup>	20	62,9±6,2	1	10,1
Kim et al <sup>245</sup>	100	58,5±9,11	24	14,98
Bourne et al <sup>246</sup>	223	71,8±9,4	12	10,5

Tabla 51: Estudios que evalúan la pérdida endotelial.

No hay estudios que evalúen la incidencia de implantes supracoroideos sobre el endotelio corneal.

El descenso en celularidad endotelial tras la cirugía de Cypass aislado parece menor que el que supone otras cirugías de glaucoma. Se ha descrito un descenso medio del 10% al año de la trabeculectomía aislada<sup>247</sup>, porcentaje superior si se combina con una facoemulsificación<sup>248</sup>. El implante de Ahmed aislado produce un descenso medio del 15% al año de la cirugía<sup>249</sup>, a lo que habría que sumar el descenso producido por la facoemulsificación. Parece que otra de las posibles ventajas de las cirugías angulares podría ser una mejor tasa de pérdida endotelial, aunque no existen estudios comparativos que confirmen esta impresión.

Existe otro estudio realizado por el mismo equipo<sup>250</sup> que evalúa la pérdida endotelial tras cirugía de facoemulsificación e implante trabecular iStent GTS-400 a 12 meses. Se podría comparar ya que la facoemulsificación y el implante lo realizaron los mismos cirujanos (JGF y JMMC). Sin embargo, existen otros factores que influyen en la pérdida endotelial como el tipo y dureza de la catarata operada, tiempo de facoemulsificación...

En ese trabajo se encuentra un descenso significativo del **13,22%** o  $302,69 \pm 288,64$  células/mm<sup>2</sup>. Los valores obtenidos en el grupo I tras facoemulsificación e implante del Cypass indican un descenso del **8,8%**, valores muy similares en ambas técnicas mínimamente invasivas.

### Factores predictores de éxito de la cirugía

Se realizó un análisis de los datos a los 6 meses, a los 12 y a los 24 meses con el fin de buscar los factores predictores de éxito de la cirugía, definiendo **éxito como control de la presión intraocular** ( $PIO \leq 18$  mmHg) y siendo el éxito absoluto el control de la PIO sin necesidad de fármacos.

Dentro de las **variables cualitativas** no se observan diferencias significativas entre hombres y mujeres ni se aprecia influencia en el éxito o no de esta técnica factores sistémicos tales como ser hipertenso, diabético o estar anticoagulado.

En cuanto al tipo de glaucoma no hay número suficiente de casos que no sean glaucomas primarios de ángulo abierto para poder valorar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los resultados entre los distintos tipos de glaucoma.

Los datos que sí salen estadísticamente significativos tanto a corto plazo (6 meses) y a medio plazo (12 y 24 meses) son, por un lado el tipo de cirugía realizada y por otro los antecedentes oculares como son haber tenido láser previamente en el ojo operado o incluso haber tenido una cirugía de glaucoma previa.

Por otro lado, se analizan los resultados del estudio de las **variables cuantitativas**.

A los **6 meses**, aparece una diferencia estadísticamente significativa para determinar la presencia de éxito absoluto que es el número de fármacos utilizados antes de la cirugía, con una diferencia de 0,50 fármacos menos a favor de los pacientes con buenos resultados ( $p=0,031$ )

La variable que es estadísticamente significativa para predecir el éxito absoluto a los **12 y 24 meses** es la presión intraocular basal antes de la cirugía ( $p=0,009$  y  $p=0,012$ ).

Tras un análisis multivariante de las variables estadísticamente significativas se observa el peso que tienen estas variables en el éxito a 24 meses.

En cuanto al tipo de cirugía realizada, **la combinada** (implante Cypass+ catarata) muestra a los 24 meses, una probabilidad de **9** veces mayor de éxito absoluto (es decir, de respuesta completa, con PIO controlada y sin necesidad de medicación tópica) frente a la cirugía aislada ( $p= 0,002$ )

Por otro lado, la presencia o no de procedimientos anteriores en el ojo de estudio también modifica significativamente los resultados. Los pacientes que **no han recibido láser** tienen casi **6** veces más de posibilidades de tener éxito con la cirugía a largo plazo ( $p=0,033$ ). Si nos fijamos en el dato de la presencia o no cirugía de glaucoma previo: tener una **cirugía previa de glaucoma** es prácticamente igual a **fracaso** ( $p= 0,009$  a 12 meses  $p= 0,040$  a 24 meses).[Odds Ratio indeterminado]

También es importante la PIO prequirúrgica. Así la diferencia entre las presiones basales de los pacientes con éxito y los pacientes en los que la técnica se describe como fracaso (no control de PIO) es de más de **4 mmHg** más en aquellos pacientes en las que el implante del Cypass no ha sido suficiente para controlar las tensiones intraoculares. [Resultado esperable puesto que la bajada de PIO que necesitan los dos grupos para alcanzar el requisito de éxito es diferente entre ambos.]

Por último se analizó la presencia de picos hipertensivos y su relación con el éxito o fracaso de esta técnica. Se dividieron para su estudio los registros de los picos en tres momentos diferentes: en el postoperatorio inmediato, entre 1-3 meses, y los que tuvieron lugar más allá de los 3 meses post cirugía.

En este estudio se observa que la presencia de picos hipertensivos en los primeros 3 meses tras la cirugía produce una disminución del éxito tanto absoluto como relativo a los 6 y a los 12 meses, estadísticamente significativo siendo a los 24 meses más importantes los picos sucedidos en el primer mes postcirugía. ( $p < 0,05$ )

Los resultados son los mismos en cuanto al éxito absoluto a los 6 meses y al año. Por lo tanto es significativamente estadístico la presencia o no de picos hipertensivos en el postoperatorio más temprano ( $< 3$  meses). Así, entre los pacientes que tuvieron un pico de tensión intraocular en el primer mes, tan solo el 10% consiguieron un éxito absoluto a los 6 meses ( $p = 0,003$ ) y a los 12 meses ( $p = 0,33$ ). Entre los pacientes que tuvieron el pico hipertensivo entre el mes y los tres meses después de la cirugía alcanzaron el éxito absoluto 12,5% a los 6 meses ( $p = 0,004$ ), y ninguno al año ( $p = 0,034$ ).

A los 24 meses, ningún paciente que tuvo un pico hipertensivo en el primer mes post cirugía obtuvo éxito absoluto, y sólo un 30% de esos pacientes éxito relativo.

Sin embargo, la presencia de picos más allá de los 3 meses no salió estadísticamente significativo, por lo tanto no podemos relacionar picos hipertensivos tardíos con fracaso a los medio-largo plazo meses.

Por otro lado, la utilización de prostaglandinas en el preoperatorio no se ha podido relacionar estadísticamente con mayor o menor tasa de éxito ni con la presencia de picos hipertensivos en el postoperatorio inmediato. Esto probablemente sea debido al número muestral pequeño. Sin embargo es un dato a tener en cuenta, ya que hay una diferencia en las probabilidades de éxito de hasta 20% a los 12 meses y del 10% a los 24 meses entre los que no utilizaban prostaglandinas en el preoperatorio y los que si.

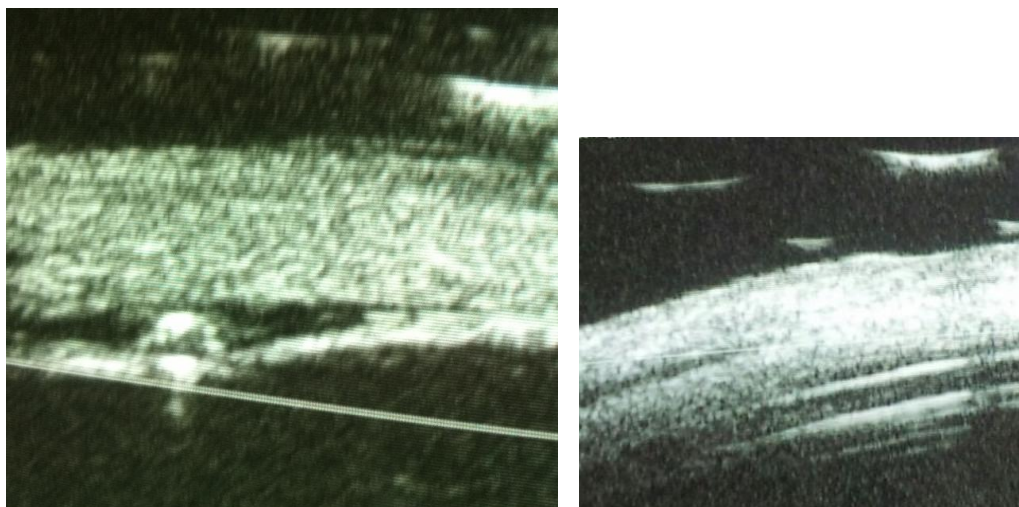
### Observaciones de la biomicroscopía ultrasónica

La biomicroscopía ultrasónica permite el análisis detallado del cuerpo ciliar y la cámara y las estructuras intraoculares; por ello es, desde su introducción en el año 1990<sup>222</sup>, una técnica de referencia para el estudio de la estructura anatómica del segmento anterior. Si bien la OCT ha mejorado sus prestaciones y permite el estudio de la zona más superficial, la penetración de la UBM es una técnica que puede estudiar con detalle las estructuras bajo la esclera, en este caso las relaciones entre el CyPass con el cuerpo ciliar, esclera y analizar los cambios inducidos por el implante en dichas estructuras y el espacio supracoroideo.

La biomicroscopía ultrasónica se basa en la producción de ultrasonidos que van a atravesar los diferentes tejidos oculares, sufriendo fenómenos de reflexión y dispersión que generan ondas que regresan al traductor. Cada tejido tiene un coeficiente de dispersión distinto, siendo la esclera el tejido ocular más hiperreflectivo<sup>251</sup>. El CyPass posee una alta reflectividad y si no hay líquido a su alrededor puede ser difícil de distinguirlo de la esclera por aparecer ambos brillantes en la pantalla.

Aunque se han dividido los pacientes en dos grupos de acuerdo con el tipo de cirugía realizada, combinada o no con facoemulsificación, no era de esperar un distinto comportamiento del implante entre ambos grupos. De hecho en ninguno de los grupos se evidenció daño sobre el cuerpo ciliar y en todos los pacientes el implante se situó correctamente en el espacio supracoroideo.

Debido a su diseño y a la curvatura ocular, el dispositivo crea un espacio entre su superficie y la esclera. Dicho espacio puede apreciarse bien con la BMU como un espacio hiporreflectivo que separa la superficie anterior del cilindro del CyPass de la superficie posterior de la esclera suprayacente (Figura 35). Este espacio es lógicamente más evidente en la zona central del implante donde, debido a la curvatura del dispositivo, la distancia entre el CyPass y la esclera es mayor.



**Figura 35:** Implante Cypass corte transversal y longitudinal.

A lo largo del tiempo dicho espacio se colapsa y en la revisión de los 12 meses solo en el 29,2% de los pacientes se identifica claramente. Esto puede ser consecuencia del encapsulamiento del implante, por lo que tejido podría rellenar parcialmente el espacio o bien una modificación a lo largo del tiempo de la curvatura del implante. No obstante dicha modificación no ha podido ser objetivada por nosotros, y dado su situación, entre un tejido rígido como el escleral y uno blando como el corioideo, no parece que exista una fuerza de compresión suficiente para modificar significativamente la curvatura del CyPass.

El implante tiene dos anillos concéntricos que sirven de referencia para su colocación, así el implante debe introducirse hasta que el anillo posterior está en el plano del tejido angular-iridiano. En la revisión de los 6 meses se consideró que en un paciente del grupo II el implante estaba ligeramente fuera de su posición ideal y podría por lo tanto causar daño endotelial a largo plazo. Por ello, y pese a que el control de la PIO era adecuado se procedió a retirar el implante y colocar otro en una zona próxima. Esto pudo haber sido causado por una colocación inadecuada e inadvertida en el momento de la cirugía (no haber introducido el dispositivo completamente), o bien al desplazamiento anterior de implante a lo largo del seguimiento. También es posible que fuera una combinación de ambos factores, ya que en las revisiones postoperatorias no se observó una colocación inadecuada.

Por otro lado, no se pudo observar la indentación de la pars plana por parte del implante en todos los pacientes. Para obtener esas imágenes es necesario llegar a una zona muy posterior y en ocasiones, por las características anatómicas, por mala colaboración, o

por imposibilidad de tomar una imagen radial correcta, no se pudo evidenciar tal hallazgo.

La introducción de esta técnica en la oftalmología ha revolucionado el estudio de las estructuras del segmento anterior y alrededor de la cámara posterior, zonas que de otro modo sería imposible examinar clínicamente. La evaluación cualitativa y cuantitativa usando esta tecnología ha contribuido a la comprensión de la fisiopatología del glaucoma de ángulo cerrado, glaucomas secundarios<sup>252</sup> y una gran variedad de desórdenes del segmento anterior.

La biomicroscopía ultrasónica muestra excelentes imágenes de la patología que ocurre en la cámara anterior, en el ángulo y en el cuerpo ciliar, permitiendo así una buena referencia para ver causas de obstrucción del flujo acuoso.

Numerosos estudios se han realizado para evaluar los cambios en la cámara anterior tras diversas cirugías como tras cirugía de catarata, cirugía filtrante del glaucoma<sup>253</sup>, goniosinequiólisis<sup>254</sup>...

También se ha realizado estudios con biomicroscopía ultrasónica para detectar complicaciones post trabeculectomía como efusión coroidea o ciclodíálisis... En un estudio realizado por Sugimoto et al<sup>255</sup> mostró que la presencia de fluido supracoroideo estaba relacionado con bajas presiones intraoculares en el postoperatorio temprano de una trabeculectomía mientras que la ausencia de hipoeogeneidad supraciliocoroidea se relacionaba con un incremento de la PIO

Numerosos estudios han intentado establecer una relación entre las características ultrasónicas de la ampolla de filtración medidas mediante BMU y el éxito de la cirugía filtrante<sup>256, 257, 258</sup> (tanto en trabeculectomía como en EPNP). Estos trabajos basan sus resultados fundamentalmente en el estudio morfológico de la ampolla de filtración, la filtración supracoroidea y epiescleral alrededor del espacio de descompresión o lago escleral, las dimensiones de este espacio de descompresión y el grosor de la malla trabeculodescemética residual.

Así pues, se buscó tras el implante del Cypass, modificaciones en el espacio supracoroideo.

Se buscó la presencia de líquido en el espacio supracoroideo como indicador de buena evolución de la cirugía. Se observa como a los 2 meses todos los pacientes presentan líquido mientras que a los 12 meses sólo siete pacientes (**29,1%**) tienen líquido. En estos pacientes, la PIO era significativamente menor de **3,83 mmHg** ( $p=0,003$ )



La presencia de líquido en los 4 cuadrantes fue complicado de encontrar, sólo en cinco pacientes. Líquido peritubular, también presente en todos los pacientes a los 2 meses, sólo estaba presente en tres pacientes al final del estudio.

Estos resultados orientan hacia cambios histológicos del espacio supracoroideo, con alteraciones en su disposición. Probablemente, tras la cirugía y con el desarrollo del glaucoma, se dan lugar procesos de cicatrización del espacio que impide el flujo libre del humor acuoso. Aunque Nguyen et al<sup>259</sup> presentaron un estudio en ratas dónde mostraban ausencia de células inflamatorias peri implante del Cypass en cortes histológicos a los 6 meses, sí que se observó presencia de células de tejido conectivo derivadas del tejido supracoroideo que rodeaba el implante.

Las imágenes obtenidas con biomicroscopía ultrasónica son de buena calidad y muestran detalles muy útiles para la valoración del paciente con glaucoma. Su principal limitación es que su máxima profundidad de penetración son 5 mm.

No hay estudios todavía que presenten las alteraciones estudiadas por BMU tras las nuevas cirugías mínimamente invasivas. Estas técnicas quirúrgicas pretenden ser lo más fisiológicas posibles y alterar lo mínimo la ultraestructura ocular. La BMU puede aportar mucha información sobre el mecanismo de acción de estos implantes, y su evaluación a lo largo del tiempo en relación a las causas de éxito o fracaso de la cirugía.

Estudios longitudinales con mayor número de pacientes y seguimiento más largo son necesarios para determinar la relevancia de los datos obtenidos por BMU en la evolución clínica tras estas nuevas cirugías y su influencia en las decisiones terapéuticas.

## **II. COMPARACIÓN CON OTROS TIPOS DE CIRUGÍAS MINIMAMENTE INVASIVAS**

En la introducción se describieron distintas opciones de cirugía mínimamente invasiva para el glaucoma, procedimientos como ya se comentó, muy en boga hoy en día.

Los buenos resultados obtenidos con estas técnicas y la baja tasa de complicaciones postquirúrgicas, sobre todo si las comparamos con las de la cirugía filtrante (tabla),

están aumentando su uso y popularidad en el tratamiento de glaucomas leves o moderados asociados en su mayoría a catarata visualmente significativa.

Complicaciones	Trabeculectomía <sup>260</sup>	Dispositivos de drenaje <sup>261</sup>
		AhmedBaerveldt
Postoperatorias		
Fuga de la ampolla	5,3%	
Blebitis	2,8%	
Ampolla encapsulada		11%3%
Desprendimiento corioideo	0,4%	1%3%
Hemorragia supracoroidea		0%3%
Cámara anterior estrecha	1,4%	15%16%
Hipema persistente	0,4%	3%5%
Endoftalmitis	1,1%	2%0%
Glaucoma maligno	0,4%	2%2%

Tabla 52: Complicaciones de la cirugía filtrante clásica

Con todo, los descensos tensionales obtenidos son discretos comparados con los de la cirugía filtrante clásica (por lo tanto no parece indicado el uso de estas técnicas en glaucomas severos con PIO objetivo baja) y por otro lado parece también que su efecto hipotensor es menos duradero en el tiempo que las técnicas convencionales.

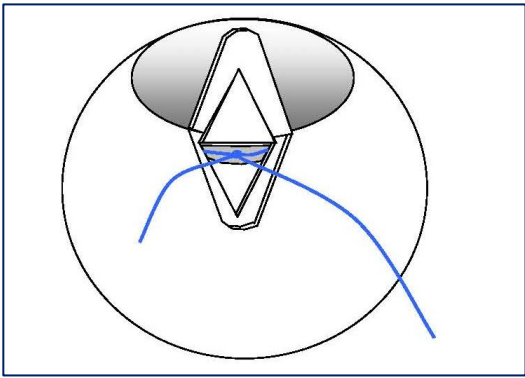
La Asociación Americana de Oftalmología publicó en 2011 un análisis sobre nuevos procedimientos quirúrgicos en Glaucoma<sup>262</sup>, en el que analiza estas formas de cirugía angular. Más allá de analizar cada una de ellas, también describe que evidencia científica aportan los distintos estudios publicados sobre cada técnica, llegando a la conclusión de que ninguno alcanza más allá de evidencia III.

Presentamos a continuación una comparación de los resultados obtenidos con el implante Cypass y otras cirugías de glaucoma microinvasivas.

Canaloplastia

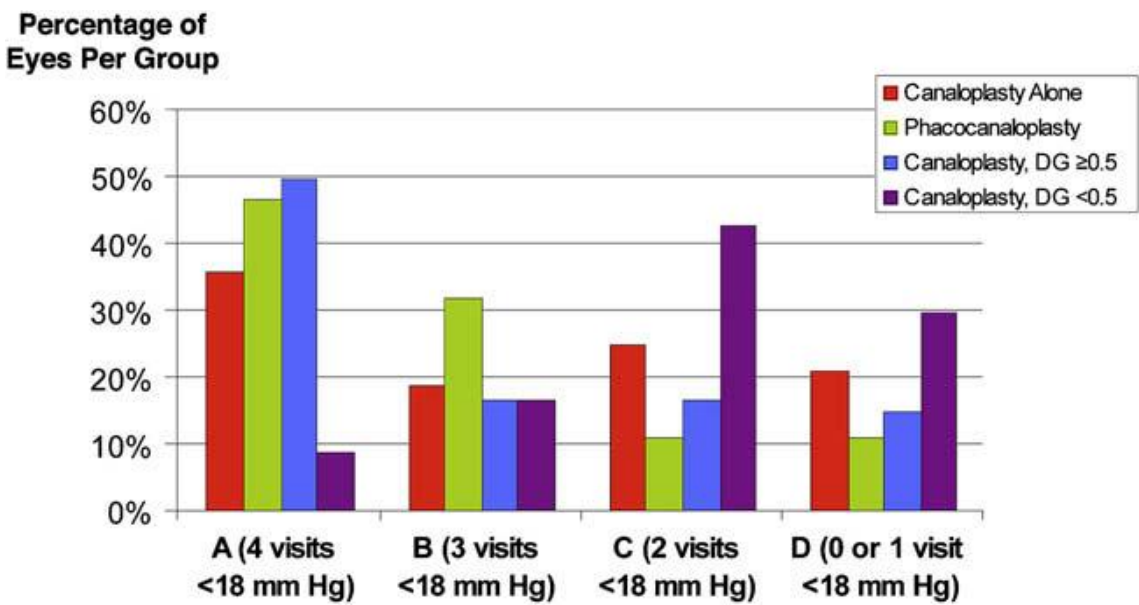
Los primeros resultados de esta nueva técnica fueron publicados en un estudio prospectivo a un año de seguimiento y que incluía 94 pacientes<sup>263</sup>. El 29% de los pacientes se sometió a una cirugía combinada con facoemulsificación e implante de lente intraocular. Se reportó un descenso tensional del 36% entre los pacientes en los que se consiguió introducir la sutura de tensión y algo mayor en la totalidad de

pacientes, donde fue del 38%. Asimismo, se evidenció mayor bajada de la PIO en los pacientes con distensión trabecular demostrable por ultrasonidos frente al grupo con nula o mínima distensión.



**Figura 36:** Esquema de la sutura circunferencial a tensión en el canal de Schlemm

El mismo grupo ha publicado recientemente una ampliación del estudio, con mayor muestra (127 pacientes) y seguimiento (24 meses)<sup>264</sup>. Se alcanza una reducción media de la PIO del 32% en el grupo solo canaloplastia (PIO previa:  $23,2 \pm 4,0$  con  $2,0 \pm 0,8$  fármacos; PIO a los 24 meses:  $16,3 \pm 3,7$  con  $0,6 \pm 0,8$  fármacos) y del 30% en el grupo de cirugía combinada (PIO previa:  $23,1 \pm 5,5$  con  $1,7 \pm 1,0$  fármacos; PIO a los 24 meses:  $13,4 \pm 4,0$  con  $0,2 \pm 0,4$  fármacos)



**Figura 37:** Resultados del análisis asociativo: porcentaje de pacientes en los distintos subgrupos con PIO < 18 mmHg en visitas consecutivas<sup>10</sup>.

Un estudio reciente, que incluye 32 pacientes, reporta todavía mejores resultados tensionales, con una reducción media de la PIO a los 18 meses de seguimiento del 52%

y necesidad de goniopunción en tan sólo el 18% de los pacientes<sup>265</sup>. También se ha reportado recientemente la superioridad del Prolene 10-0 frente al 6-0 al realizar la sutura de tensión, consiguiendo mejores resultados tensionales, con una tasa de complicaciones equivalente<sup>266</sup>.

	Canaloplastia	Cypass	Faco- Canaloplastia	Faco- Cypass
<b>N</b>	84	25	24	22
<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>	24	24	24	24
<b>PIO pre (mmHg)</b>	23,2±4,0	23,4±5,1	23,1±5,5	19,8±5,7
<b>Nº fármacos pre</b>	2,0±0,8	2,8±0,7	1,7±1,0	1,9±0,6
<b>N final</b>	72	15	20	19
<b>PIO final (mmHg)</b>	16,3±3,7	17,1±3,6	13,4±4,0	16,6±2,7
<b>Nº fármacos final</b>	0,6±0,8	1,9±0,99	0,2±0,4	0,5±0,8
<b>Descenso PIO (%)</b>	32%	26,9%	30%	16,1%

**Tabla 53:** Comparativa de la técnica de canaloplastia y Cypass.

Como se puede observar, los resultados de la canaloplastia combinada o no con facoemulsificación son muy superiores a los obtenidos por el Cypass. Son, de hecho, resultados incluso superiores a los de cirugías filtrantes como la trabeculectomía.

No parecen resultados muy fiables, pues solo se han comunicado por un grupo de trabajo.

Además se trata de un diseño no comparativo, con una importante pérdida de seguimiento no explicada en los distintos artículos y con un número de pacientes limitado.

Las ventajas de esta técnica comparada con la trabeculectomía son<sup>267</sup>: la menor incidencia de hipotonías y blebitis, mejor indicación para altos miopes jóvenes o pacientes pseudofáquicos de edad avanzada.

Las ventajas en comparación con técnicas ab-interno: es menos invasiva y produce disminución de la PIO con menor dependencia de medicación tópica.

En contra presenta que es una técnica difícil de realizar y con mayor tiempo quirúrgico, todavía no se han demostrado descensos de PIO tan grandes como la cirugía tradicional

y esta cirugía no está indicada en pacientes con ángulo cerrado o cirugías previas limbares (p.ej. cirugías de catarata extracapsulares). Además, al manipular la conjuntiva, puede comprometer futuras cirugías filtrantes. Por último, requiere un complejo y costoso instrumental para su realización.

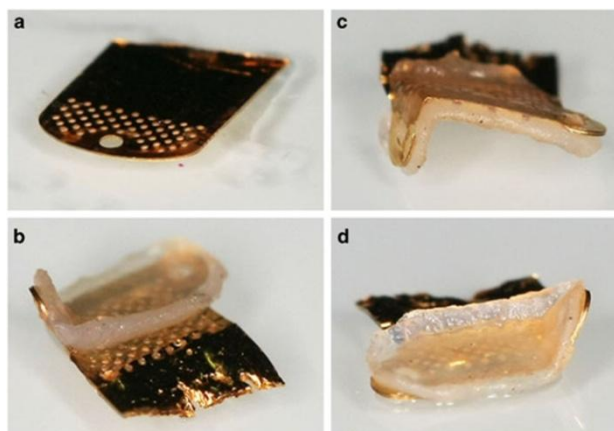
### Gold Micro Shunt®

Los primeros grupos publicaban resultados muy esperanzadores con éxitos del 79%<sup>268</sup>, con descensos de una media de 9 mmHg, considerando éxito como PIO menor de 21 mmHg con o sin medicación. Aunque era un estudio con criterios de inclusión y exclusión claros, buen seguimiento y los datos parecen completos, no deja de ser un estudio limitado por pequeño número de pacientes, relativamente corto tiempo de seguimiento y no es un estudio comparativo. Fue clasificado como un artículo de nivel de evidencia III.

Los resultados que fueron poco a poco apareciendo fueron más modestos. Figus et al<sup>269</sup> publicó en 2011 sus resultados a dos años obteniendo éxito en 67,3% de los pacientes con glaucoma refractario.

Finalmente, un grupo alemán publicó recientemente<sup>270</sup> resultados muy distintos, con un descenso de PIO mínimo y una clasificación de fracaso del 71% a los 12 meses y del 90% a los 24 meses, incluyendo como fracaso PIO no controladas y necesidad de nueva cirugía de glaucoma, explante del dispositivo por producción de rubeosis de iris e inflamación leve o reducción de menos del 20% de la PIO.

Agnifili et al<sup>271</sup>. examinaron los dispositivos GMS explantados y encontraron una tejido conectivo que formaba una membrana fibrosa que obstruía los agujeros de la parte anterior del dispositivo como el factor más importante que afectaba al éxito de implante (Figura 38).



**Figura 38:** Imágenes del artículo de Agnifili et al con restos de tejido conectivo en el dispositivo GMS explantado.

Hacen falta más estudios o a más largo plazo para valorar realmente la eficacia de este dispositivo y su espectro de seguridad. Las teóricas ventajas de este implante usando la vía fisiológica de drenaje del humor acuso sin ampolla filtrante están limitadas por las complicaciones posibles derivadas del riesgo de erosión o exposición dada su situación de comunicar directamente el espacio supracoroideo con la cámara anterior.

### Eyepass

Spiegel et al <sup>272</sup> describieron la eficacia del procedimiento en una corta serie de seis pacientes. Uno de ellos no recibió el implante por mala visualización del canal de Schlemm. En cinco pacientes se llevo a cabo el implante. En uno de ellos hubo que explantar el dispositivo a los cuatro días de la intervención, por mala colocación debido a sangrado excesivo durante la cirugía. Los resultados se refieren, pues, a cuatro ojos, con una media de seguimiento de 6.5 meses. En ellos se obtuvo una disminución significativa de la PIO media de un 29.5% y una reducción del número de fármacos (de 3 a 0.5).

Recientemente se han publicado los resultados preliminares de un estudio prospectivo en el que se combina el implante Eyepass con cirugía de catarata en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o pseudoexfoliativo<sup>273</sup>. Se incluyeron 12 ojos de 12 pacientes en el estudio, pero se produjo una perforación de la malla trabecular durante la implantación del Eyepass en dos de ellos, por lo que se recogen los resultados de 10 ojos, con una media de seguimiento de 7.1 meses. Dos ojos presentaron hipotonía leve sin colapso de cámara anterior en el postoperatorio y un ojo

presentó un desprendimiento coroideo periférico que se resolvió espontáneamente, todo ello en probable relación con un drenaje al espacio supracoroideo. Además, dos de los pacientes desarrollaron una ampolla de filtración, aunque de resolución precoz. Se objetivó un descenso significativo de la PIO y el número de medicaciones, aunque cuatro de los diez pacientes tenía una PIO  $\geq 18$  mmHg al final del seguimiento, incluidos los pacientes medicados.

Comunica un descenso de la PIO de  $30,4 \pm 7,5$  mmHg a  $18,3 \pm 4,5$  mmHg al final del seguimiento, con un descenso en el tratamiento de  $3,2 \pm 0,8$  a  $0,9 \pm 0,7$  fármacos. Se puede apreciar que los pacientes presentaban altos niveles previos de PIO, a pesar de un tratamiento tópico máximo (media superior a tres colirios).

El gran descenso conseguido por el implante puede deberse a tales niveles tensionales preoperatorios.

	Faco-Eyepass	FacoCypass
<b>N</b>	10	22
<b>Tiempo seguimiento</b>	6 meses	6 meses
<b>PIO pre</b>	$30,4 \pm 7,5$	$19,8 \pm 5,7$
<b>Nº fármacos pre</b>	$3,2 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,6$
<b>PIO final</b>	$18,3 \pm 4,5$	$14,2 \pm 3,6$
<b>Nº fármacos final</b>	$0,9 \pm 0,7$	$0,3 \pm 0,6$
<b>Descenso % PIO</b>	39,8%	28,3%

**Tabla 54:** Comparativa de la técnica de Eyepass y Cypass combinadas con facoemulsificación

Con todo, no parece que hoy en día pacientes con tales cifras de PIO deban someterse a una cirugía angular.

El implante Eyepass puede ser una alternativa al tratamiento del glaucoma en casos no severos, pues no consigue resultados tensionales como los obtenidos tras cirugías filtrantes. Son necesarios estudios prospectivos con mayor número de pacientes y mayor seguimiento para situarlo en el armamento terapéutico, pues la escasez de datos disponibles sobre este implante hace difícil una evaluación fiable de su eficacia<sup>274</sup>. Y no hay que desdeñar la presencia de complicaciones relativamente frecuentes que ha presentado: malposición del Eyepass (20%), presencia de ampolla de filtración (20%), hipotonía temporal en el postoperatorio (20%), desprendimiento coroideo (10%), hipema transitorio (20%).

## Trabectome

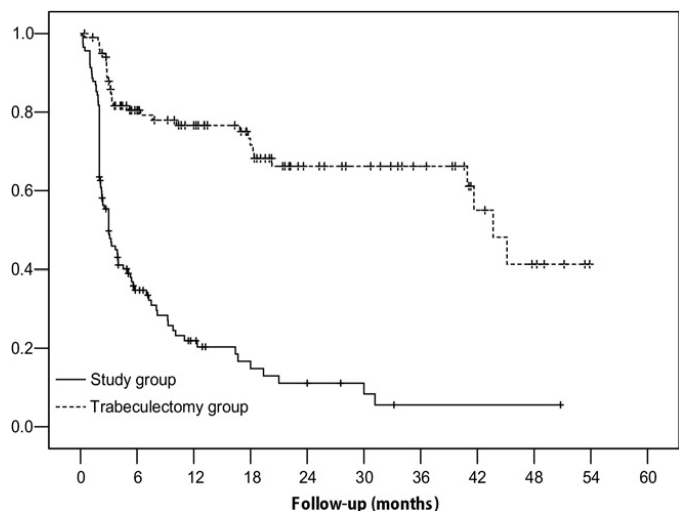
Se han reportado descensos tensionales cercanos al 40% a los 6 meses, con descenso significativo del número de fármacos necesarios para el control tensional<sup>275</sup>. Dos estudios reportan la eficacia de la técnica asociada a cirugía de cataratas, consiguiendo tasas de éxito (definido como descenso de PIO cercano al 20% y consecución de PIO objetivo) del 22,5 % a los 12 meses de seguimiento, con reducción del número de colirios antiglaucomatosos<sup>276,277</sup>. La tasa de fracaso (necesidad de nueva cirugía para el glaucoma) fue del 14% en el grupo de solo Trabectome del estudio con más pacientes y mayor seguimiento. La mayoría de los fracasos (el 76%) ocurrió durante los 6 meses siguientes a la primera cirugía. Aunque son estudios con un alto número de pacientes incluidos, pocos alcanzan el año de seguimiento. Se comunica un efecto secundario muy frecuente: hypema en el 78,4% de los pacientes.

Wang Q et al <sup>278</sup> publicaron una serie de casos con elevación de la presión intraocular post trabectome y su resolución con goniopunción como alternativa a mejorar los resultados de esta técnica.

Un reciente estudio retrospectivo<sup>279</sup> quiso comparar la efectividad de la técnica ab-interno con trabectome y la trabeculectomía. Se estudiaron 2 grupos: 115 pacientes intervenidos con trabectome y con un seguimiento medio de 27,3 meses versus el grupo intervenido con trabeculectomía de 102 pacientes y un seguimiento medio de 25,5 meses.

Los resultados tensionales fueron de un descenso de la PIO de un 43,5% en el grupo 1 a los 24 meses de seguimiento y de 61,3% en el grupo 2. El éxito de la cirugía a los dos años fue de 22,4% en el grupo 1 y de 76,1% en el grupo 2. Los factores de riesgo para el fracaso de la cirugía de trabectome fue la edad más baja y menor PIO previa, sin embargo se encontraron más complicaciones en el grupo de la trabeculectomía. 43,5% del grupo 1 tuvo que ser intervenido con otro procedimiento para el control del glaucoma frente al 10,8% del grupo 2.





**Figura 39:** Curva de supervivencia Kaplan-Meier de éxito definido como PIO<18 mmHg o >30% de reducción respecto a los valores basales en 2 visitas consecutivas.<sup>21</sup>

	Trabectome	Cypass
N	115	25
PIO pre	28,1±8,6	23,4±5,1
Nº fármacos pre	3,3±1,3	2,8±0,7
N final	84	15
PIO final	15,9±4,5	17,1±3,6
Nº fármacos final	2,2±1,6	1,9±0,99
Descenso % PIO	43,5%	26,9%
Éxito	22,4%	60%

**Tabla 55:** Comparativa de la técnica de trabectome y Cypass.

Por lo tanto, el trabectome sería de elección en enfermedades más precoces con presiones intraoculares previas moderadas y en pacientes no muy jóvenes. Parece que los resultados de descenso de PIO que presenta en la mayoría de los trabajos es inferior a la trabeculectomía pero presenta un perfil de seguridad muy bueno y no altera otros procedimientos posteriores.<sup>280</sup>

Otro estudio publicado por Ting<sup>281</sup> et al concluye que el trabectome es una nueva técnica eficaz en pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo versus glaucomas primarios de ángulo abierto y con mejores resultados si se realiza junto con extracción de cristalino.

Por lo tanto, aunque los resultados son similares a los obtenidos con el Cypass en cuanto a la PIO, existe una tasa de complicaciones (transitorias) y fracasos sensiblemente superior. Ha de tenerse en cuenta también que la técnica requiere instrumental más complejo y costoso para su realización.

El primer estudio piloto se publicó en 2007<sup>282</sup>. Incluía seis ojos sin antecedentes de láser o cirugía, en los que se implantó un iStent, con un seguimiento de 12 meses. Se producía un descenso de la PIO media de  $20.2 \pm 6.3$  mmHg en el preoperatorio a  $15.3 \pm 3.7$  mmHg al final del seguimiento, lo que supone un descenso medio del 24.25%. Se objetivó también una discreta y no significativa bajada del número de colirios antiglaucomatosos de  $2.7 \pm 0.82$  a  $2.2 \pm 1.47$ . No se reportaron malposiciones del stent, aunque un paciente presentó una oclusión parcial de vena central de la retina semanas después de la cirugía.

Un año más tarde se publicaron los resultados de un estudio prospectivo, no controlado ni aleatorizado, multicéntrico con 24 meses de seguimiento, en el que se incluyeron aquellos pacientes que habían completado al menos 6 meses de seguimiento<sup>283</sup>. La novedad respecto al estudio previo es que en este caso se incluían pacientes con catarata asociada a glaucoma de ángulo abierto, con lo que la cirugía se realizaba en dos pasos: primero la facoemulsificación y posteriormente el implante de iStent.

El análisis incluyó 48 ojos, uno de los cuales requirió una cirugía filtrante un mes después de la cirugía, por lo que no se incluyó en el análisis de eficacia. Se consiguió un descenso medio tensional significativo del 25% a los 6 meses, con una reducción del número de colirios de  $1.5 \pm 0.7$  a  $0.5 \pm 0.8$ . A los 6 meses de la cirugía, el 70% de los pacientes no necesitaba tratamiento tópico, con un 68% de los pacientes con PIO igual o inferior a 18 mmHg sin tratamiento. No se reportaban complicaciones graves. Sí, en cambio, complicaciones relacionadas con el iStent, 7 en total, todas ellas relacionadas con obstrucción de su luz. También se reportaban ocho malposiciones del iStent, requiriendo una segunda cirugía 3 de ellos.

Un año más tarde se publicó la continuación del estudio, que incluía aquellos pacientes que alcanzaron 12 meses de seguimiento, un total de 42 ojos<sup>284</sup>. Se reportaban descensos tensionales medios del 18,3% al año, con una reducción de de fármacos antiglaucomatosos de  $1.6 \pm 0.8$  a  $0.4 \pm 0.62$ , con un 69.1% de los pacientes con una PIO igual o menor a 21 mmHg sin necesidad de tratamiento tópico.

Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado en el que pacientes con catarata en rango quirúrgico y GPAA eran divididos en dos grupos: Uno recibía solo facoemulsificación y otra facoemulsificación más implante de un iStent Glaukos®<sup>285</sup>. Los pacientes eran seguidos durante 15 meses. El estudio incluyó

en su análisis 33 ojos, 21 en el grupo control (solo cirugía de catarata) y 12 en el grupo de cirugía combinada. Este grupo alcanzó, a los 15 meses de seguimiento, un descenso medio tensional del 17.3%, con diferencia significativa con la reducción en el grupo control, que fue del 9.24%. Se produjo además un descenso significativo en el número de colirios, que fue significativamente mayor en el grupo de cirugía combinada. El 67% de los pacientes de dicho grupo no empleaba medicación hipotensora al final del seguimiento. Este estudio añade una particularidad al análisis de la eficacia del iStent en el descenso de la PIO. Al finalizar el seguimiento, se retiraba el tratamiento hipotensor (de existir) a los pacientes, tomando un nuevo valor de PIO tras el lavado, con lo que podríamos corregir el efecto de la medicación sobre la PIO y determinar la “verdadera” eficacia del implante en el descenso tensional. Los resultados tensionales muestran diferencia significativa entre los dos grupos, con un descenso de la PIO final en el grupo de cirugía combinada de 17.9±2.6 mmHg a 16.6±3.1 mmHg, aun cuando en el preoperatorio ese grupo empleaba una media de 2.0±0.9 fármacos.

En 2012 Arriola et al<sup>286</sup> publicaron un artículos con el mayor tiempo de seguimiento hasta ahora en pacientes con cirugía de catarata e implante iStent G1. Sus resultados muestran un descenso de PIO de 19,42±1,89 mmHg en el momento preoperatorio a 16,26±4,23 mmHg con una media de seguimiento de 53,68±9,26 meses. El número de fármacos utilizados descendió de 1,32±0,48 a 0,84±0,89.

Por último, Arriola et al<sup>287</sup> publicaron resultados con el nuevo modelo del Glaukos iStent GTS-400 en 20 pacientes tras seguimiento de un año. La PIO descendió de 19,95±3,71 mmHg a 16,75±2,24 mmHg y el número medio de fármacos hipotensores disminuyó de 1,3±0,66 a 0,3±0,57.

	Spiegel	Fea	Samuelson	Arriola	Arriola (GTS400)	Facocypass
N pacientes	42	12	106	19	20	21
Seguimiento	12	15	12	12	12	12
Descenso medio PIO (mmHg)	4,4±4,5	3,2±3,0	1,5±3,0	2,22±2,94	3,2±3,75	3,33±5,75
Descenso medio de PIO (%)	26	17,3	8,15	11,28	13,85	16,8
Descenso medio colirios	1,2±0,7	2,0±0,9vs 0,4±0,7 #	1,4±0,8	1,11±0,58	1±0,79	1,57±0,81
Pacientes libres de tratamiento. (%)	*	67	85	83,3	75	70

\*dato no disponible. # media pre vs post

**Tabla 56:** Comparativa de la técnica de iStent y Cypass.

Restan por comentar los dos artículos que con mayor evidencia determinan la eficacia y seguridad del implante trabecular iStent Glaukos® . El primero de ellos estudia, mediante fluorofotometría, el efecto que el iStent tiene sobre la dinámica del humor acuoso<sup>288</sup>. Para ello se realizó un estudio aleatorizado, controlado, a 1 año, en el que se incluyeron pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensos oculares, que eran aleatorizados a cirugía de catarata o cirugía combinada. El grupo de cirugía combinada constaba de 17 ojos y el grupo control de 16 ojos. Se obtuvieron incrementos del flujo de HA y de la facilidad de salida significativamente mayores en el grupo de cirugía combinada a los 6 y 12 meses de la cirugía, así como descensos significativamente mayores tanto en la PIO como en el número de colirios en el grupo de cirugía combinada. El descenso tensional en el grupo de cirugía combinada fue del 27,13%, con una reducción significativa del número de colirios. De esta forma, se confirmaban in-vivo los resultados que, sobre dinámica del HA, se publicaron en un modelo in-vitro<sup>289</sup>.

El segundo de los artículos es un estudio prospectivo, multicéntrico, controlado y aleatorizado, seguimiento a 12 meses y un diseño similar a los previos<sup>290</sup>. Se trata, no obstante, del estudio más amplio, pues incluye 240 ojos, aunque son 218 ojos los que completaron el año de seguimiento (112 en el grupo control y 106 en el de cirugía combinada). En este artículo se tomó como variable principal de eficacia el porcentaje de pacientes con PIO menor o igual a 21 mmHg, sin medicación, al final del seguimiento y como variable secundaria de eficacia el porcentaje de pacientes con una reducción mayor o igual al 20% de la PIO sin medicación. En ambas variables existía diferencia significativa a favor del grupo cirugía combinada. El 72% de los pacientes de este grupo alcanzaron una PIO  $\leq 21$  mmHg, frente a un 50% del grupo control. Además, el 66% alcanzó un descenso de la PIO superior al 20%, frente al 48% que lo hizo en el grupo control. Los resultados tensionales muestran un descenso medio de la PIO de  $1.5 \pm 3.0$  mmHg en el grupo de cirugía combinada, con un descenso medio del número de colirios de  $1.4 \pm 0.8$ . Este estudio muestra los resultados tensionales más modestos dentro de los artículos comentados, pero la reducción del número de medicaciones es significativamente mayor que en el grupo control. El 15% de los pacientes del grupo cirugía combinada empleaban medicación al final del seguimiento, frente al 35% del grupo control. Este es el estudio que permite un análisis más fiable de las complicaciones asociadas al implante, dado su mayor tamaño muestral. Se produjeron un 4% de obstrucciones del implante y un 3% de malposiciones, requiriendo una

segunda cirugía el 4% de los pacientes intervenidos. El resto de complicaciones peri y postoperatorias aconteció en un tasa similar en ambos grupos, sin encontrarse diferencias entre ellos.

Un reciente artículo evalúa como se puede identificar la localización de un iStent si no es posible visualizarlo por gonioscopía<sup>291</sup>. Para ello emplea, en un modelo in-vitro, tres diferentes aparatos de imagen del segmento anterior: BMU, OCT de segmento anterior y ecografía convencional. La BMU permite visualizar el iStent tanto en cámara anterior como en cámara posterior, mientras que el OCT sólo lo hace en cámara anterior y la ecografía convencional no consigue localizar el implante en ninguna de las dos localizaciones.

Poco después se publicó un artículo que demostraba, de forma teórica, que implantar un by-pass trabecular podría aumentar la facilidad de salida del HA y producir descensos tensionales<sup>292</sup>.

El iStent G1 está ya aprobado por la FDA y es una buena opción para utilizar en glaucoma moderados en unión a cirugía de la catarata.

El Cypass como ventaja, se presenta utilizando otra vía alternativa a la vía trabecular o clásica y esto puede ser interesante en pacientes con un glaucoma de mucho tiempo de evolución y esas estructuras más dañadas.

## Hydrus

En septiembre 2011, Ivantis (Irvine, CA, USA) <sup>293</sup> anunció los resultados del estudio Hydrus I en seis centros. Este dispositivo evaluó el impacto que tenía sobre pacientes con glaucoma leve a moderado el someterse a la cirugía de cataratas y a la colocación de este implante (n=29) y en pacientes que sólo tuvieron el implante del dispositivo (n=40). En el primer grupo, la PIO media se redujo de 21mmHg a 15,6 mmHg a los seis meses y la medicación utilizada descendió de 2,1 fármacos a 0,4 por paciente. En el segundo grupo la PIO media descendió de 21mmHg a 16,9 mmHg a los 6 meses y la medicación se redujo de 1,7 a 0,6 a los 6 meses y con un gran porcentaje de pacientes sin medicación. Las complicaciones asociadas incluyeron dos casos de daño del iris y 3 casos de hipema moderado que se resolvió en una semana.

	Hydrus	Cypass	Facoc-Hydrus	Facocypass
<b>N</b>	40	25	29	22
<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>	6	6	6	6
<b>PIO pre</b>	21,8±4,5	23,4±5,1	21,4±4,8	19,8±5,7
<b>Nº fármacos pre</b>	1,7		2,1	1,9±0,6
<b>N final</b>	72	23	20	20
<b>PIO final</b>	16,9±3,5	16,9±4,4	15,6±4,4	14,2±3,6
<b>Nº fármacos final</b>	0,6	1,3±1,2	0,4	0,3±0,6
<b>Descenso % PIO</b>	22,5%	28,6%	30%	28,3%

**Tabla 57:** Comparativa de la técnica de Hydrus y Cypass.

Dos estudios publicados recientemente muestran la utilidad de este dispositivo para facilitar la salida del humor acuoso. Gulati et al <sup>294</sup> demuestran la eficacia del dispositivo en 26 ojos de cadáver y comentan que el efecto hipotensor podría ser mayor en ojos con mayor resistencia a la salida del humor acuoso (y mayor PIO) en comparación con ojos con menor resistencia y menor PIO. Camras et al <sup>295</sup> también concluyen tras análisis de 20 ojos ex vivo que el Hydrus Microstent es una herramienta efectiva para aumentar la facilidad de salida de flujo en el ojo humano.

Esta cirugía es por tanto una opción segura sin complicaciones graves a corto plazo. Los resultados son buenos, con obtención de una media de 15 mmHg de PIO con >70% de los pacientes sin medicación tópica coadyuvante. Este procedimiento ofrece una potencial alternativa a la terapia médica para controlar la PIO en pacientes con glaucomas leves o moderados en unión a la cirugía de cataratas.

Ivantis está actualmente desarrollando un estudio más grande internacional, el Hydrus V, que compara pacientes sometidos a cirugía de cataratas con y sin implante del dispositivo.

Falta sin embargo la publicación de estudios con más pacientes y más tiempo de seguimiento. Una vez más el Cypass se presenta como vía alterantiva, respetando el trabeculum en su totalidad.

III. RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CYPASS

La casa comercia Transcend Medical ha puesto en marcha cinco ensayos clínicos con más de 1000 pacientes tratados hasta la fecha para demostrar la eficacia y seguridad del implante Cypass. Estos estudios son: estudio piloto con Cypass y facoemulsificación (n= 27), estudio piloto con Cypass sólo (n=56), el *Cycle* (n=460), el *Duette* (pacientes intervendios con implante Cypass aislado) y el *Compass* (estudio previsto de finalizar en el 2015 con 505 pacientes con lavado a los 24 meses y estricto control de reintroducción de la medicación), estando estos dos últimos estudios en proceso en el momento actual.

Está en proceso la publicación de los resultados de seguridad y eficacia del Cypass aislado (n=280) y en pacientes con implante de Cypass y facoemulsificación (n=250).

Hoeh et al <sup>296</sup>publicaron recientemente los resultados a 6 meses en pacientes operados de Cypass y facoemulsificación. Presentan un descenso de la PIO del 37% con un descenso de más del 50% de la medicación antihipertensiva tópica.

La mayoría de los resultados mostrados se ha realizado en los congresos de ARVO 2011-2013, y en los congresos de la sociedad americana y europea de catarata y cirugía refractiva 2012-2013.

Los resultados más importantes mostrados hasta la fecha son los del estudio Cycle. Analiza dos tipos de grupos: el grupo I: implante de Cypass más facoemulsificación (n= 238); el grupo II: implante de Cypass aislado (n= 222).

Las características **demográficas** del grupo I(Tabla 58): 57,9% de mujeres, edad media 74,2 años, 87,3% eran glaucomas primarios de ángulo abierto. La PIO media basal era de 19,9 ±6,0 con número de fármacos medio de 2,0 ± 1,1 y el 11,3% tenían alguna intervención quirúrgica para el glaucoma previa.

Cypass + faco	Grupo I CyCLE	Grupo I Presente estudio
N	238	22
Edad media	74,2	74,55
% Mujeres	57,9%	45,5%
GPAA	87,3%	81,8%
PIO media basal	19,9±6,0	19,77±5,69
Nº medio fármacos	2,0±1,1	1,9±0,6
% PIO ≥ 21 mmHg	37,5%	31,8%

Tabla 58: Características demográficas del grupo I.

Las principales **complicaciones** fueron las elevaciones de PIO después del mes de la cirugía (1,7%) y la necesidad de una intervención adicional para control PIO (3,3%)

Los resultados en el grupo I del CyCLE son: una disminución media de la PIO del 35% a los 12 meses y más del 55% de reducción en el número de medicación. El descenso de PIO es mayor que el grupo I del presente trabajo pero también hay que tener en cuenta que utilizan mayor número de fármacos.

	Grupo 1 CyCLE	Grupo I Presente estudio
PIO media 12 meses	16,3	16,52±1,74
Nº medio fármacos 12 Meses	1,1	0,38±0,58
Descenso medio PIO	35%	16,8%
Descenso medio nº fármacos	55%	82,2%

**Tabla 59:** Resultados del grupo I a los 12 meses.

Las características del **grupo II** (Tabla 60): 51,6% de mujeres, edad media 69,2 años , el 83,8 eran glaucomas primarios de ángulo abierto. La PIO media basal era de 22,6 ±7,3 con número de fármacos medio de 2,4 ± 1,3 y el 27,2% tenían alguna intervención quirúrgica para el glaucoma previa.

Solo Cypass	Grupo 2 Cycle	Grupo II Presente estudio
N	222	25
Edad media	69,2	74,7
% Mujeres	51,6%	52,0 %
GPAA	83,8%	68%
PIO media basal	22,6±7,3	23,36±5,07
Nº medio fármacos	2,4±1,3	2,80±0,70
% PIO ≥ 21 mmHg	52,9%	68%

**Tabla 60:** Características demográficas del grupo II.

Las principales complicaciones fueron las elevaciones de PIO después del mes de la cirugía (7,6%) y la necesidad de una intervención adicional para control PIO (10,8%).

En este segundo grupo, los resultados son: una disminución media de la PIO del 26% a los 12 meses y más del 33% de reducción en el número de medicación.

	Grupo 2 Cycle	Grupo II Presente estudio
PIO media 12 meses	18,9	17,55±5,17
Nº medio fármacos 12 Meses	1,6	1,7±1,1
Descenso medio PIO	26%	23,11%
Descenso medio nº fármacos	>33%	39,3%

**Tabla 61:** Resultados del grupo II a los 12 meses

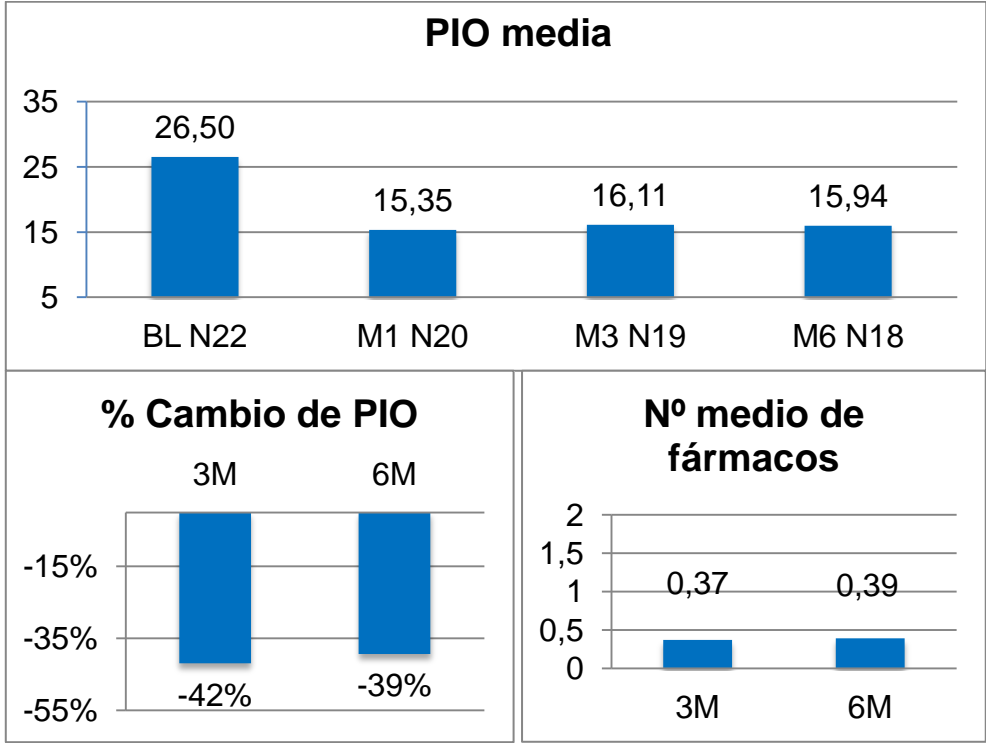


Estos resultados son comparables a los presentados en esta tesis tanto en características demográficas de los grupos de estudio como los resultados obtenidos ( tablas .)

Otro estudio presentado en el Congreso de la *European Society of Cataract and Refractive Surgery* mostraba resultados del Cypass como primer tratamiento en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto sin medicación.

Presentaban un total de 22 pacientes con edad media de 72,4, siendo el 52% mujeres y PIO basal de  $26,5 \pm 5,53$  (presentando un 22,7% una PIO basal  $> 30$  mmHg).

Los resultados obtenidos a 6 meses (figura) era una disminución del 39% de la PIO con una media de número de fármacos de 0,39, mostrándose como una buena alternativa como tratamiento de primera línea en algunos casos seleccionados.



**Figura 40:** Resultados a 6 meses del implante Cypass utilizado como primera terapia.

#### IV. LIMITACIONES DEL PRESENTE ESTUDIO

- El grupo I no incluye grupo control (facoemulsificación aislada) pues forma parte de un ensayo clínico que pretendía determinar la eficacia y seguridad del implante en el tratamiento combinado del glaucoma de ángulo abierto. Era por tanto ensayo clínico en fase II. Por eso, no se pueden comparar los resultados de

descenso de presión intraocular aportado por la cirugía de cataratas de forma aislada y por la cirugía de cataratas en combinación con el dispositivo Cypass.

- No se recogieron datos sobre el ojo adelfo, por lo que no se evaluaron los cambios de dicho ojo y como éstos pueden afectar al ojo de estudio
- Los pacientes incluidos eran glaucomas incipientes o moderados por lo que las conclusiones de este estudio no se pueden aplicar a pacientes con glaucoma avanzado.
- No se realizó un lavado de medicación ni al principio del estudio para conocer la PIO basal real, ni al final del seguimiento, que hubiera permitido conocer el verdadero efecto a largo plazo del Cypass, independientemente del efecto hipotensor del tratamiento médico.
- El tiempo de seguimiento es moderado. Queda por evaluar los resultados que aporta este nuevo dispositivo frente a otras técnicas de MIGS de las que disponemos resultados a más largo plazo

## V. REPERCUSIÓN DE ESTOS RESULTADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

El dispositivo supracoroideo Cypass forma parte de un grupo de procedimientos denominados como MIGS (*Micro-invasive Glaucoma Surgery*). Este término se utiliza cada vez más y estas técnicas comparten las siguientes características y ventajas:

- **Abordaje ab interno a través de una microincisión en córnea clara.** Este abordaje permite preservar la conjuntiva de incisiones y cicatrización significativa, permitiendo realizar, si fuera necesario en el futuro, cirugías clásicas filtrantes con una conjuntiva inalterada. Además este abordaje permite la visualización directa de la anatomía ocular para optimizar la correcta colocación de los dispositivos. Por último, con esta microincisión se permite

combinar fácilmente estos procedimientos con la cirugía de la catarata sin añadir mucho tiempo quirúrgico. La microincisión permite un buen mantenimiento de la cámara anterior durante la cirugía, minimiza el cambio refractivo induciendo menor astigmatismo, y añade seguridad al procedimiento.

- **Mínimo trauma quirúrgico.** Estos procedimientos producen un mínimo trauma en el tejido diana y sin inducir daño en estructuras adyacentes. Los dispositivos utilizados muestran por tanto un alto grado de biocompatibilidad y una buena capacidad para promover las vías de drenaje fisiológicas, ya existentes. En el caso del Cypass, se potencia la vía uveoescleral de drenaje del humor acuoso ayudando a la vía convencional de drenaje que tiene aumentada la resistencia de salida en pacientes con glaucoma.<sup>297</sup>
- **Eficacia.** Estos procedimientos tienen que presentar buenos resultados en cuanto al descenso tensional. Muchas de estas técnicas son todavía muy novedosas y aunque inicialmente han mostrado buenos resultados en series pequeñas, tienen que demostrar su validez y cuantificar la eficacia en ensayos clínicos aleatorizados, con elevado número de pacientes y seguimiento a más largo plazo.

En el año 2011, la Asociación Americana de Oftalmología publicó un análisis<sup>298</sup> sobre nuevos procedimientos quirúrgicos en Glaucoma, en el que muestra estas formas de cirugía angular. Más allá de analizar cada una de ellas, también describe que evidencia científica aportan los distintos estudios publicados sobre cada técnica, llegando a la conclusión de que ninguno alcanza más allá de evidencia III.

El Cypass (como otras técnicas del mismo grupo) ha mostrado un descenso tensional moderado pero una reducción muy significativa del número de fármacos empleados. La reducción del número de colirios utilizados por un paciente con glaucoma o conseguir un buen porcentaje de pacientes libres de tratamiento tiene varias ventajas: a) Disminuimos el riesgo de incumplimiento terapéutico<sup>299</sup>, que en pacientes con glaucoma oscila entre el 5% y el 80%<sup>300</sup> b) Los fármacos para el glaucoma no están exentos de efectos secundarios, tanto locales como sistémicos; c) Se consigue una mejoría de la superficie ocular, puesto que el uso crónico de medicaciones antiglaucomatosas produce

inflamación de la misma<sup>301</sup>; y, d) Se ha relacionado el uso crónico de colirios con una reducción de la tasa de éxito de una futura trabeculectomía<sup>302</sup>.

- **Alto perfil de seguridad.** Esta es una de las características más importantes. El objetivo de estas técnicas es intentar evitar las complicaciones graves descritas en la cirugía filtrante como son hipotonías, efusiones coroideas, hemorragia supracoroidea, cámara anterior plana, descompensación corneal, diplopía, formación de catarata, endoftalmitis o blebitis. En nuestro estudio, se han registrado pocas complicaciones y ninguna de ellas grave.
- **Recuperación rápida.** Este punto afecta directamente sobre la calidad de vida del paciente. Esto se puede medir en factores como los cuidados perioperatorios, el potencial cambio en la necesidad de medicación antiglaucomatosa, mayor tiempo hasta recibir tratamiento con otras cirugías de glaucoma más agresivas o resultados visuales.

Los límites de esta técnica serían los siguientes:

- Los resultados en el descenso de la PIO media permanecen discretos. Aunque se consigue una reducción aproximada del 30% sobre la PIO previa con tratamiento (con reducción significativa del número de colirios) esto no es suficiente para algunos casos. Esta técnica no está indicada en pacientes con glaucoma avanzado o con PIO diana muy bajas.
- Es una nueva técnica quirúrgica y como cualquier nueva cirugía requiere una curva de aprendizaje. Sin embargo, la técnica de implante es bastante sencilla en cirujanos con experiencia en cirugía del glaucoma.
- Se debe considerar el precio del implante. Sin embargo no sólo hay que valorar el precio de este implante como tal sino el ahorro respecto a una cirugía precoz, a un tratamiento efectivo y un retraso en la progresión de la enfermedad. Numerosos estudios valoran el coste sanitario de una enfermedad crónica respecto a su estadio. En el estudio retrospectivo que realizaron Lee PP. et al<sup>303</sup> vieron las diferencias que había en el coste en Europa y en Estados Unidos. Una

PIO elevada se relacionaba más fuertemente con la necesidad de cirugía y con mayor tiempo de tratamiento médico; por tanto estos pacientes suponían mayor coste destacando que se podría ahorrar si se pudiera diagnosticar y tratar el glaucoma en estadios más precoces.

- La presencia de picos hipertensivos que aparecen de forma no controlada, no favorecen la patología glaucomatosa, en la que cambios bruscos de presión intraocular produce empeoramiento del estado del nervio óptico. Habría que buscar alguna técnica que nos permitiera conocer la fisiopatología de estos acontecimientos adversos y poder prevenir su aparición.

Los buenos resultados obtenidos con estas técnicas, asociado a la baja tasa de complicaciones postquirúrgicas, sobre todo al compararlas con las de la cirugía filtrante, están incrementando su uso y popularidad en el tratamiento de glaucomas no muy avanzados asociados o no a catarata significativa.

Quedan por responder todavía algunas preguntas para estas nuevas técnicas.

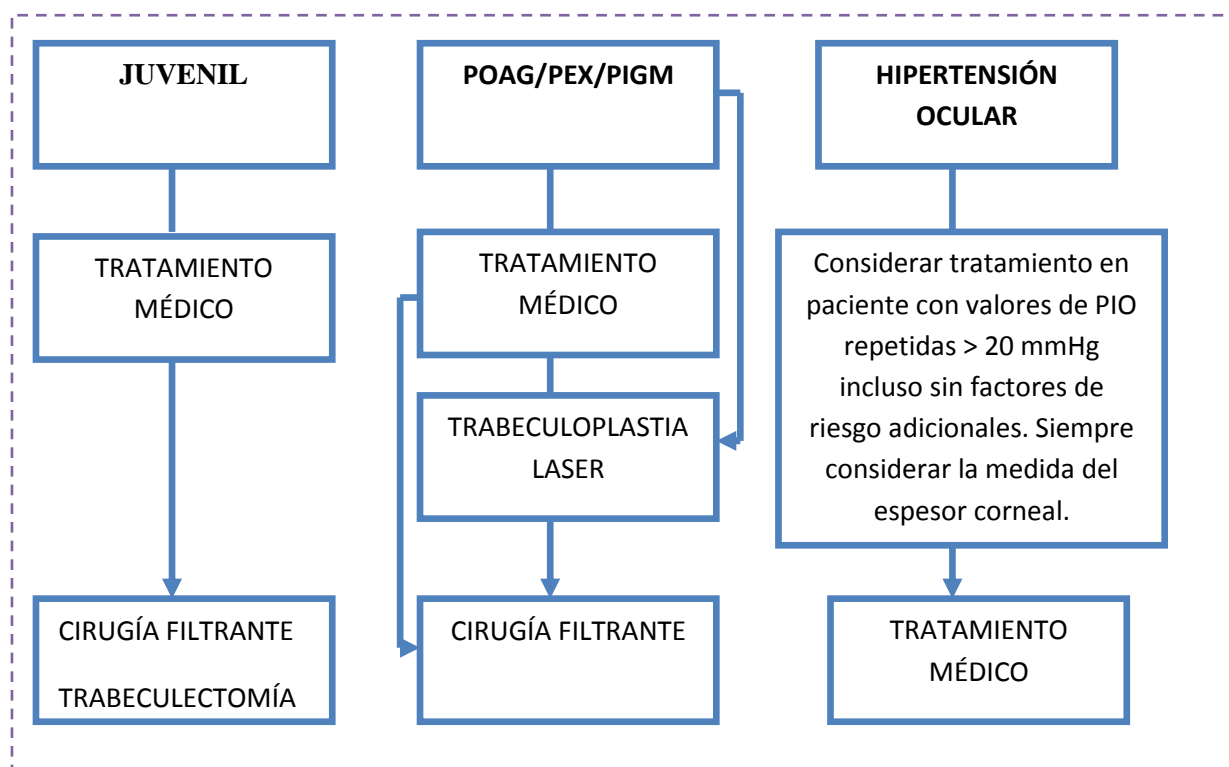
- Localización óptima de los dispositivos. Aunque el máximo punto de resistencia en los pacientes con glaucoma se cree que es la zona yuxtacanalicular de la malla trabecular. Sin embargo, hacer un bypass a la malla trabecular no parece ser suficiente para todos los pacientes ya que los componentes distales de la vía convencional también ofrecen resistencia<sup>304</sup>. De ahí la nueva importancia que se da a la vía alternativa en dispositivos como el Cypass. Una mejor comprensión de la distribución de la resistencia o del proceso de cicatrización del espacio supracoroideo permitirá a los cirujanos optimizar la localización perfecta de los dispositivos.
- Técnica quirúrgica. Actualmente, el procedimiento para el implante del Cypass y otros dispositivos requiere gonioscopia directa, manipulación intraquirúrgica del microscopio y de la cabeza del paciente y un nuevo ángulo de operación para muchos cirujanos. Nuevas técnicas tendrían que desarrollarse para permitir la visualización del ángulo con una gonoscopia sin necesidad de mover microscopio y pacientes o una visualización endoscópica del ángulo.

- Estudios coste-efectividad y calidad de vida. Cuando se dispongan de estudios a largo plazo de procedimientos como el implante del Cypass, los modelos existentes para el cuidado de los pacientes con glaucoma han de incluir estas técnicas y valorar el coste/beneficio que se obtiene de cara a la vida del paciente, carga asistencial, colaboradores industriales y que esto justifique a la gestión que debe cubrir estos gastos.

El tratamiento del glaucoma debe ser individualizado, mantener la calidad de vida del paciente con un coste económico, social y personal aceptable. No existe por lo tanto el tratamiento ideal y único para todos los pacientes con glaucoma ya que afectan variables como la edad, la comorbilidad, el estadio del glaucoma, el estado del ojo. Todas estas variables influyen de manera importante en la actitud terapéutica.

Hoy en día se acepta un esquema terapéutico general que podríamos definir en tres escalones:

- Primer escalón: Terapia médica. La elección del fármaco debe basarse no solo en la PIO objetivo sino también en el modo de acción, los posibles efectos adversos y las contraindicaciones de cada uno de ellos<sup>305</sup>. No es posible definir el descenso exacto que produce cada fármaco, pero se acepta un descenso aproximado del 30% en el grupo de las prostaglandinas, del 20-25% en el grupo de los  $\beta$ -bloqueantes y  $\alpha$ -agonistas y del 20% en los inhibidores de la anhidrasa carbónica.
- Segundo escalón: Trabeculoplastia láser<sup>306</sup>. Este procedimiento es de elección en algunos casos como pacientes de edad avanzada y glaucomas pseudoexfoliativos. Produce una buena respuesta hipotensora inicial pero su efecto disminuye con el paso del tiempo.
- Tercer escalón: Tratamiento quirúrgico. La cirugía ha sido clásicamente reservada como último paso en el tratamiento del glaucoma, en aquellos casos con progresión documentada e insuficiente control tensional. Hoy en día, los criterios de cirugía están cambiando y cada vez más se intervienen pacientes con controles de PIO inadecuados o PIO muy elevada en el momento del diagnóstico.



**Figura 41:** Diagrama de flujo de tratamiento de GPAA recomendado por la EGS.

El objetivo del tratamiento antiglaucomatoso es mantener una función visual adecuada y una buena calidad de vida con un coste económico asumible.

La cirugía de elección en el GPAA es la trabeculectomía. En los último años la cirugía no perforante está siendo cada vez más empleada, aunque por lo general se acepta que el control de la PIO a largo plazo es menos efectivo que con la trabeculectomía. En caso de ser necesarias cirugías repetidas, o en determinados tipos de glaucoma, se emplea más frecuentemente la ciclodestrucción y los implantes de drenaje.

Sin embargo, se siguen buscando cirugías que reduzcan de forma eficaz y segura la PIO, evitando alguna de las, en ocasiones, frecuentes y graves complicaciones asociadas a las cirugías clásicas. Las nuevas técnicas pretenden evitar la ampolla de filtración y restaurar una vía de drenaje más fisiológica.

Los resultados publicados en la literatura de estas nuevas técnicas angulares así como los resultados obtenidos en este trabajo no permiten conocer la eficacia de los implantes a largo plazo y el discreto descenso tensional que ofrecen no parece presentar a estas técnicas como idóneas en formas avanzadas de glaucoma o con PIO prequirúrgicas

elevadas. Con los diferentes estudios publicados es poco probable que consigan superar la eficacia tensional de la trabeculectomía.

Sin embargo, tal vez sea necesario cambiar el esquema tradicional de tratamiento en algunos pacientes, introduciendo estas técnicas quirúrgicas antes del último escalón. Probablemente, utilizando estos implantes en pacientes con glaucomas incipientes y/o moderados se consigue disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad y por tanto la necesidad de una cirugía filtrante (más agresiva) será más tardía; o disminuir la necesidad de tratamiento tópico mejorando así la calidad de vida del paciente, asegurando unas PIO más estables (sin depender del cumplimiento terapéutico del paciente), evitando los numerosos efectos secundarios locales y sistémicos que a la larga terminan produciendo y pudiendo suponer un ahorro económico importante a la sociedad.

En el momento actual, tras este estudio, la elección de un paciente para implantarle un dispositivo Cypass sería un paciente en el que da igual que sea *hombre o mujer*, con glaucoma *incipiente o moderado*, que fuera a ser intervenido de cirugía de *catarata* y con *PIO* entre 20-25 mmHg, *sin cirugía de glaucoma previa* ni tratamiento láser, poco cumplidor con el *tratamiento tópico* o con dificultades para ponerse el tratamiento de tipo sociales (comorbilidad que conlleva toma de mucha medicación, soledad y dificultad para instilarse gotas...) o locales (intolerancia a la mayoría de los conservantes, comorbilidad como asma o patología cardíaca que imposibilitan el uso de B-bloqueantes...).

Serán necesarios estudios con mayor número de pacientes y mayor seguimiento para poder situar la posibilidad de utilizar estas técnicas de manera correcta en los escalones terapéuticos del paciente con glaucoma. Sin embargo, podemos decir que el Cypass es una buena elección para pacientes con mal acceso y control del tratamiento tópico o pacientes con glaucoma que necesiten o no cirugía de catarata y tenga PIO basales no muy elevadas.





## CONCLUSIONES

1. El empleo del dispositivo supracoroideo Cypass asociado a cirugía de catarata es una técnica eficaz en el descenso de PIO y segura a medio plazo en el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto y catarata en estadio quirúrgico.
2. La asociación del implante Cypass a la facoemulsificación permite disminuir de manera significativa el requerimiento de medicación hipotensora.
3. Se ha objetivado una pérdida de eficacia del procedimiento a lo largo del tiempo, con descenso porcentual de la PIO menor tras 24 meses de seguimiento.
4. El implante del dispositivo supracoroideo aislado consigue una reducción importante del número de fármacos empleados por los pacientes a medio plazo.
5. La principal complicación asociada a esta cirugía es la presencia de picos hipertensivos, impredecibles, aunque de buen control con medicación tópica, que suceden en los 3 primeros meses post cirugía y pueden condicionar el éxito de este procedimiento.
6. En cuanto a los factores predictores de éxito, destacan la PIO preoperatoria y los antecedentes oftalmológicos. La presencia de una cirugía previa de glaucoma o incluso de laserterapia y una PIO basal elevada disminuyen las posibilidades de éxito.
7. El descenso en celularidad endotelial tras una implantación adecuada del dispositivo Cypass, asociado o no a la facoemulsificación, no es significativo.
8. La Biomicroscopía ultrasónica es una buena técnica para visualizar el espacio supracoroideo, la colocación del implante y la presencia o no de líquido.

9. El implante del dispositivo Cypass es una técnica quirúrgica eficaz, segura y de recuperación rápida para el paciente con glaucoma que le permite mantener valores de PIO más bajo y disminuir el requerimiento de medicación hipotensora.

**ANEXOS**

## CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 07/02/2011, acta 2.1/11 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** "Estudio clínico prospectivo, aleatorizado, comparativo, multicéntrico para evaluar la seguridad y la eficacia del implante cypass en pacientes con glaucoma de ángulo abierto resistente a la terapia tópica de uno o varios agentes"

**Código Promotor:** TMI-10-03

**Código Interno:** 11/023-P

**Promotor:** TRANSCEND MEDICAL, INC

**Monitor/CRO:** MediTech Strategic Consultants B.V.

**Versión Protocolo:** A de 14/04/2010

**Versión Hoja Información al Paciente:**

GENERAL / A de 16/11/2010

1º. Considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos establecidos en la legislación vigente en cuanto a Investigación Clínica con Productos Sanitarios, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho ensayo sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

DR JULIÁN GARCIA FELJOÓ  
(Oftalmología) Hospital Clínico San Carlos

Lo que firmo en Madrid, a 08 de febrero de 2011



Fdo: Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

# ANEXO II

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO  
PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

TÍTULO:	Estudio clínico prospectivo, multicéntrico para evaluar la seguridad y la eficacia del implante CyPass en pacientes con glaucoma de ángulo abierto resistente a la terapia tópica de uno o varios agentes.
PROTOCOLO N.º:	TMI-10-03
PROMOTOR:	Transcend Medical, Inc. 127 Independence Drive Menlo Park, CA 94025 Estados Unidos
INVESTIGADOR:	Dr. Julián García Feijoo
INSTITUCIÓN:	Servicio de Oftalmología Hospital Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos, S/N. Madrid 28040
NÚMERO DE TELÉFONO DEL ESTUDIO:	+34 91 330 30 00 - 01

Este formulario de consentimiento puede tener un lenguaje que usted no entienda. Pídale al médico del estudio que le explique todo lo que no entienda. Leer este formulario y hablar con el médico del estudio debería ayudarle a decidir si va a participar en el estudio. Puede llevar a su casa una copia de este formulario de consentimiento para mostrárselo a familiares o amigos antes de firmarlo. Si decide participar en este estudio, debe firmar con su nombre al final de este formulario. No se puede realizar ningún examen para este estudio hasta que usted no firme este formulario.

INTRODUCCIÓN

Se le pide que considere la posibilidad de participar en este estudio clínico porque tiene glaucoma y por lo menos uno de los medicamentos para el glaucoma no ha sido eficaz para disminuir la presión intraocular. En este estudio, se usa un dispositivo médico llamado implante CyPass. Se le quiere implantar este dispositivo en el ojo para ayudar a disminuir la presión intraocular. El implante CyPass ha recibido el Certificado de conformidad de la Comunidad Europea (marcado CE) según la Directiva 93/42/EEC de la Unión Europea.

El promotor de este estudio, Transcend Medical, Inc., pagará al médico del estudio para que realice este estudio de investigación.

ANTECEDENTES

En el ojo fluye líquido de forma continua. A veces se acumula líquido en exceso en el interior del ojo, lo cual hace que suba la presión del interior del ojo. La presión anormalmente alta puede producir la enfermedad llamada glaucoma, que puede dañar el ojo y causar la pérdida permanente de la visión.

La presión dentro del ojo puede disminuirse con medicamentos, tratamiento con láser o procedimientos quirúrgicos cuyo objetivo es construir una vía adicional de salida en el ojo y así permitir el drenaje de líquido en exceso. La elección del tratamiento es una decisión que corre por cuenta de cada paciente junto con su médico. El éxito del tratamiento depende de la enfermedad de cada paciente. Algunos tratamientos pueden dar buenos resultados durante un tiempo y luego fracasar.

El implante CyPass es un tubo pequeño y hueco que se implanta completamente dentro del ojo. Según su diseño, el tubo aumenta el drenaje de líquido para disminuir la presión intraocular. Hay dos diseños correspondientes al implante CyPass, que son muy parecidos. Uno de los diseños tiene muchos agujeros laterales en el tubo. El otro no tiene ningún agujero. Los dos diseños son del mismo material y tamaño. Si la presión intraocular es muy alta, el implante de los dos dispositivos CyPass puede aumentar aún más la velocidad de drenaje de líquido en el ojo.

#### OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO

El objetivo de este estudio es comparar la seguridad y la eficacia del implante CyPass para disminuir la presión ocular.

#### DISEÑO Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN

En este estudio, se inscribirán hasta 120 sujetos de sexo masculino y femenino, mayor o igual a 21 años de edad.

A todos los sujetos aptos se les realizará una cirugía para recibir el implante CyPass. Antes de la cirugía, se asignará a los sujetos al azar (como cuando se arroja una moneda al aire) a uno de dos grupos de tratamiento. Un grupo recibirá un único implante CyPass diseñado con agujeros laterales y el otro grupo recibirá un único implante CyPass sin agujeros laterales. Usted tiene un 50% de probabilidades de que le incluyan en cualquiera de los dos grupos.

La participación en este estudio durará dos años después de la cirugía. Durante este tiempo, se debe evaluar a los sujetos en 11 visitas del estudio (una visita corresponde al procedimiento quirúrgico).

Cuando se hayan respondido sus preguntas a su entera satisfacción, se le pedirá que firme este formulario de consentimiento. Después de que haya firmado este formulario, se le realizará un examen ocular para determinar si es apto para este estudio. Este examen se denomina examen de selección.

#### *Examen de selección*

Se realizarán varias pruebas que forman parte de un examen ocular regular. Si su historia clínica anterior estuviera disponible, el médico del estudio la examinará. Estos registros pasarán a formar parte de sus registros del estudio.

El examen inicial incluye:

- *Antecedentes médicos.* Se le preguntará sobre las enfermedades y los tratamientos médicos que haya tenido anteriormente. Debe aportar sus antecedentes médicos de manera sincera. La entrega de información falsa o incompleta podría tener consecuencias graves para su salud.

Durante las visitas de seguimiento, se repetirán varias de las pruebas que se realizaron en el examen de selección e inicial. La mayoría de las visitas de seguimiento requerirán aproximadamente de 30 a 60 minutos. Se le pedirá que comunique todos los cambios o problemas evidentes que tenga en el ojo del estudio.

En las visitas de los 12 y 24 meses, se le controlará la presión ocular en tres momentos diferentes durante todo el día. La presión ocular se medirá aproximadamente a las 8:00, a las 12:00 y a las 16:00.

#### ***Retiro del implante CyPass***

Siempre existe la posibilidad de que sea necesario retirar el implante CyPass del ojo. Si esto sucede, deberá realizarse otro procedimiento quirúrgico. Las instrucciones para la atención después de esta cirugía serían similares a las de la cirugía original del implante. Los riesgos de esta cirugía serían similares. El médico del estudio le explicará las visitas adicionales que se necesitarían. Si le retiran el implante del ojo, deberá regresar a las visitas de seguimiento.

#### ***Su función en el estudio***

La participación en un estudio de investigación puede ocasionarle inconvenientes en la vida diaria. Tenga en cuenta los compromisos de tiempo y las responsabilidades que tendrá como sujeto de una investigación. Sus responsabilidades como sujeto de un estudio son:

- Decir la verdad sobre sus antecedentes médicos y sus enfermedades actuales.
- Comunicar al médico del estudio si está participando actualmente en otro estudio de investigación o si ha participado en otro en los últimos 30 días.
- Comunicar al médico del estudio cualquier problema que tenga durante el estudio.
- Ir a todas las visitas programadas relacionadas con el estudio.
- Seguir todas las instrucciones que le haya dado el médico del estudio.

#### ***Posibles riesgos y molestias de la participación***

Se pueden producir efectos perjudiciales durante la cirugía de recepción del implante CyPass y también después. Algunos efectos pueden ser leves y tal vez no duren mucho tiempo. Estos pueden incluir:

- Un sangrado en pequeñas cantidades en el ojo.
- Una infección ocular leve.
- Dolor leve en el ojo o alrededor del mismo.
- Un cambio leve en la visión.

Puede sufrir complicaciones que son más difíciles de tratar y que pueden causar problemas graves como:

- Inflamación o infección oculares graves.
- Sangrado en el interior del ojo.
- Problemas de cicatrización de las heridas.
- Dolor crónico.
- Desprendimiento de retina (desprendimiento en la parte posterior del ojo).



- Inflamación del gel que llena el globo ocular.
- Daño en la córnea (ventana delantera transparente del ojo).
- Daño en el iris (parte del ojo que tiene color).
- Daño en el cristalino natural del ojo o en la bolsa transparente que rodea este cristalino.
- Desplazamiento del implante CyPass.
- Funcionamiento defectuoso del implante CyPass.
- Presión ocular inusualmente baja.
- Visión doble.
- Pérdida de la visión.
- Párpado caído.

Algunas de estas complicaciones pueden generar la necesidad de realizar otra cirugía o de retirar el implante CyPass.

Dado que es imposible hacer constar todas las complicaciones que pueden producirse como resultado de la cirugía, la lista de complicaciones en este formulario de consentimiento no es completa. Pueden existir otros riesgos o efectos secundarios que se desconocen. Debe analizar estos riesgos con su médico de cabecera, a fin de determinar si él/ella considera que usted es un buen candidato para este tipo de cirugía.

Se desconocen los riesgos para las mujeres embarazadas o en período de lactancia. Si sospecha que ha quedado embarazada, debe comunicárselo de inmediato al médico del estudio.

Hay riesgos asociados con un examen ocular que incluyen el uso de gotas para dilatar la pupila. Estos riesgos incluyen algo de brillo temporal y visión borrosa o elevación de la presión ocular. Usted puede tener una reacción alérgica a estas gotas para los ojos.

#### ***Riesgos desconocidos***

Usted podría tener molestias o efectos secundarios que no se detallan en este formulario. Es posible que algunos efectos secundarios todavía no se conozcan. Podría tener otros nuevos. Si tiene algún problema, comuníquese inmediatamente al médico o al personal del estudio.

#### **BENEFICIOS DE LA PARTICIPACIÓN**

No hay ninguna garantía de que usted vaya a recibir algún beneficio directo por participar en el estudio. La presión ocular puede disminuir, mantenerse igual o incluso aumentar. Usted tal vez siga necesitando medicamentos u otra cirugía para el glaucoma.

La información obtenida de esta investigación puede ayudarnos a comprender el glaucoma y su tratamiento.

#### **COSTE DEL TRATAMIENTO**

El o los implantes CyPass, así como las pruebas y los procedimientos específicos relacionados con el estudio, se le proporcionarán sin cargo.

#### COBERTURA DE SEGURO

En la actualidad, Transcend Medical tiene y conservará un seguro de responsabilidad general durante todo el período de este estudio.

Salvo en casos de emergencia, usted consultará al investigador del estudio antes de realizarse tratamientos médicos oftálmicos fuera del estudio. El investigador del estudio debe estar informado sin demoras sobre cualquier tratamiento de emergencia.

Cualquier lesión que surja como resultado de su participación en este estudio clínico debe comunicarse a la aseguradora sin demora. Este informe debe entregarse a través de su médico.

#### PAGO POR LA PARTICIPACIÓN

Usted no recibirá ningún pago por participar en este estudio.

#### ALTERNATIVAS AL IMPLANTE CYPASS

Existen alternativas a la participación en esta investigación. Usted puede elegir seguir utilizando medicamentos para controlar la presión ocular. Puede considerar la posibilidad de que le realice un procedimiento quirúrgico como una trabeculoplastia con láser de argón (*Argon Laser Trabeculoplasty*, ALT) o una trabeculoplastia con láser selectiva (*Selective Laser Trabeculoplasty*, SLT). En la ALT y la SLT, se utiliza un láser para realizar puntos dentro del ojo para mejorar el drenaje de líquido. También hay un procedimiento quirúrgico llamado trabeculectomía. Se realiza un corte quirúrgico en el ojo para permitir que el líquido drene mejor. Otras alternativas quirúrgicas incluyen derivaciones o tubos colocados mediante cirugía en el ojo para drenar el líquido.

Debe pedirle al médico del estudio que evalúe las opciones de tratamiento disponibles para el estado del glaucoma y que analice los riesgos y beneficios de cada uno.

#### SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE DEL ESTUDIO

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede retirarse del estudio en cualquier momento sin consecuencias negativas. Si desea retirarse durante el estudio, comuníquese con el investigador del estudio para analizar la continuación de su tratamiento.

Al firmar este formulario, usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales.

#### COMPENSACIÓN POR LESIONES

Al firmar este formulario de consentimiento, NO se ve afectado su derecho legal a reclamar una compensación por lesiones. Usted tiene derecho a iniciar acciones legales si cree que una lesión lo justifica.

#### ORIGEN DEL FINANCIAMIENTO

Transcend Medical, Inc. entrega los fondos necesarios para realizar este estudio de investigación.

## NUEVOS DESCUBRIMIENTOS

De este estudio puede surgir información nueva importante para su salud o que pudiera cambiar su decisión de participar en el estudio. Si se dispone de esta información, se la comunicarán. Si se realizan cambios en el estudio, podrían pedirle que firme un formulario de consentimiento modificado. Le proporcionarán este tipo de información cuando esté disponible, incluso luego de finalizado el estudio.

## CONFIDENCIALIDAD Y OBTENCIÓN, USO Y ENTREGA DE INFORMACIÓN PERSONAL SOBRE SU SALUD

Si firma este formulario, usted acepta que la información personal sobre usted se puede obtener y utilizar a los fines de este estudio. Esta puede incluir su nombre o sus iniciales, su fecha de nacimiento, sexo, origen étnico, antecedentes oculares e información sobre su salud. Esta información sobre su salud puede incluir resultados de pruebas de laboratorio, radiografías y exploraciones físicas e historia clínica. Sus datos del estudio se guardarán en un lugar seguro.

El investigador y el personal del estudio pueden compartir información sobre usted con el promotor. (La palabra “promotor” incluye a cualquier persona o compañía contratada por el promotor para que tenga acceso a la información de la investigación durante y después del estudio). Cuando sea posible, usted no será identificado directamente en esta información. En su lugar, se utilizará otra información indirecta (códigos).

La información personal sobre usted se utilizará para confirmar que sea apto para este estudio, evaluar los resultados del mismo con fines de seguridad y cumplir con los requisitos legales y de regulación. La información puede ser entregada al Comité de Ética (CEIC), a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y a las agencias gubernamentales de otros países en los que se pueda considerar la aprobación del Implante CyPass. La información sobre usted también puede ser utilizada en otras situaciones, si lo exige la ley o para su beneficio en caso de una emergencia. No se puede garantizar la confidencialidad absoluta porque la información se debe compartir con estas partes. Los resultados de esta investigación pueden presentarse en conferencias o incluirse en publicaciones. Sin embargo, no se revelará información que le identifique personalmente y se mantendrá confidencial en cumplimiento a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, (LOPD) y a la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente

Usted tiene derecho a obtener acceso a la información sobre usted y, si fuese necesario, a corregirla. Puede analizar este tema con el investigador del estudio.

Su consentimiento no tiene fecha de vencimiento. Puede retirar su permiso para obtener, usar y compartir la información sobre usted en cualquier momento. Para retirar su consentimiento, debe dar aviso razonable al investigador. En este caso, ya no podrá participar en el estudio. Después de esa fecha, no se obtendrá información nueva sobre usted; sin embargo, la información sobre usted que ya se haya obtenido igualmente se puede utilizar y enviar a otras personas o entidades según se describe en este formulario.

Por su seguridad, el investigador debe comunicarle a su médico habitual que usted está participando en este estudio.

## INFORMACIÓN DE CONTACTO

Siempre puede hacer preguntas sobre este formulario de consentimiento o sobre el estudio antes de comenzar el estudio o en cualquier momento durante el mismo.

Version 16-Nov-2010

Transcend Medical Inc. / Protocolo número TMI-10-03 Versión A

Iniciales del sujeto: \_\_\_\_\_

Página 7 de 9

Usted puede comunicarse con el investigador para transmitirle sus preguntas o inquietudes médicas o relacionadas con el estudio. El o los números de teléfono del investigador se proporcionan en la primera página de este formulario.

Si tiene preguntas o quejas sobre sus derechos como participante, puede comunicarse de las siguientes maneras:

- Por correo: Hospital Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos, S/N. Madrid 28040
- o por teléfono: +34 91 330 30 00 - 01

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN EL ESTUDIO**

La participación en un estudio de investigación es voluntaria.

- Siempre puede negarse a participar. No está obligado a participar en el estudio.
- Si participa en este estudio, puede retirarse en cualquier momento. No es necesario que explique los motivos. Usted no sufrirá consecuencias negativas ni restricciones a su atención médica.
- Si se retira del estudio, debe comunicárselo al personal del estudio y seguir las instrucciones que le den.

Le pueden excluir de la participación en el estudio en cualquier momento por los siguientes motivos:

- El promotor o el investigador pueden decidir interrumpir el estudio.
- El investigador o el promotor pueden decidir que continuar la participación en el estudio afectará de manera negativa a su salud o su bienestar.
- Usted no cumple con las reglas del estudio.
- Usted tiene una nueva lesión o enfermedad.
- Usted decide interrumpir su participación.

Pueden pedirle que deje de participar en el estudio aunque usted no quiera hacerlo.

#### **DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO**

He recibido información por escrito sobre el estudio clínico y he tenido tiempo suficiente para leerla en su totalidad. También he recibido información oral exhaustiva sobre el carácter, el significado y las consecuencias de la investigación clínica por parte del Dr. Julián García Feijoo o por algún médico de su equipo, especialmente sobre el objetivo del estudio, la implementación, los beneficios, los riesgos, la cobertura del seguro y las obligaciones. Todas mis preguntas fueron respondidas de manera completa y no tengo ninguna otra pregunta en este momento. Sé que se pueden hacer preguntas en cualquier momento durante y después de la investigación clínica.

Doy mi consentimiento voluntariamente para participar en el estudio clínico. Sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento y sé que mi tratamiento no se verá comprometido después de hacerlo.

Acepto el registro de mis datos dentro del contexto del estudio clínico. También acepto que mis datos se transmitan de manera anónima a especialistas autorizados para que los usen en el procesamiento de datos y el análisis científico, así como también a las autoridades que correspondan, para su revisión.

Version 16-Nov-2010

Transcend Medical Inc. / Protocolo número TMI-10-03 Versión A

Iniciales del sujeto: \_\_\_\_\_  
Página 8 de 9

Declaro que doy mi consentimiento para el registro de mis datos médicos dentro del contexto de la investigación clínica y acepto que los representantes del cliente o de la autoridad que corresponda puedan ver los datos con objetivos de investigación.

Por último, también doy mi consentimiento para la publicación científica de los resultados de la investigación, al tiempo que adhiero a las normativas sobre la protección de los datos.

Si el estudio se realiza en varios países, del mismo modo acepto que mis datos personales del estudio puedan ser vistos por las autoridades extranjeras que correspondan.

Firma del sujeto de la investigación

Fecha

Nombre del sujeto de la investigación  
(en letra de imprenta)

DECLARACIÓN DE LA PERSONA QUE EXPLICA EL CONSENTIMIENTO

He explicado minuciosamente al sujeto o al representante legalmente autorizado del sujeto la naturaleza y el objetivo del estudio anterior. El sujeto o el representante legalmente autorizado del sujeto han podido hacer preguntas sobre este estudio de investigación. He estado disponible para responder cualquier pregunta que el sujeto o el representante legalmente autorizado del sujeto tuvieron sobre este estudio.

Firma de la persona que explica el consentimiento

Fecha

Nombre de la persona que explica el consentimiento  
(en letra de imprenta)

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR O DEL INVESTIGADOR ADJUNTO

He analizado el estudio de investigación anterior con el sujeto. En mi opinión, el sujeto comprende los riesgos, los beneficios y las obligaciones implicados en la participación en este proyecto de investigación.

Nombre del investigador  
(en letra de imprenta)  
(si es una persona diferente de la anterior)

Fecha

Firma



## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Drance S. The changing concept of glaucoma in the 20th century. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- <sup>2</sup> Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classifications of the Glaucomas. The glaucomas, Clinical Science. St. Louis: Mosby. 1996.
- <sup>3</sup> Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco G, Perfetti S, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution on a defined population. The Egna-Neumarkt study. *Ophthalmology* 1998;105:209-215.
- <sup>4</sup> Hollows FC, Graham PA. Intraocular pressure, glaucoma and glaucoma suspects in a defined population. *Br J Ophthalmol* 1966;50:570.
- <sup>5</sup> Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, et al. Racial variations in the prevalence of primary angle glaucoma: The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991;266:369-374.
- <sup>6</sup> Quigley HA, Broman AT: The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:262-267.
- <sup>7</sup> Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma* 2004;13:371-6.
- <sup>8</sup> He M, Foster PJ, Ge J, et al: Prevalence of clinical characteristics of glaucoma in adult Chinese: a population-based study in Liwan district, Guangzhou. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:2782-2788.
- <sup>9</sup> The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 H A Quigley, A T Broman *Br J Ophthalmol*. 2006 March; 90(3): 262–267
- <sup>10</sup> Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al: Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arc Ophthalmol* 2002; 120(10):1268-1279.
- <sup>11</sup> Dignam K, Stutman RS. “Epidemiology and risk factors for glaucoma” In: Litwak AB. “Glaucoma Handbook”. Editorial Butterworth-Heinemann. 2001. Capítulo 2. Pág 9 – 20.
- <sup>12</sup> Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al: Racial differences in cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med* 1991; 325:1412-1417.
- <sup>13</sup> Shiose Y. Intraocular pressure: New perspectives. *Sur Ophthalmol* 1990;34:413-435.
- <sup>14</sup> . Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, et al: Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(10):4254-4261.
- <sup>15</sup> Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1981;65:46-49.
- <sup>16</sup> Alio J, Ruiz Moreno JM. Glaucoma. Curso de formación continuada a distancia en Oftalmología. Pujades D (ed). Barcelona: Sanver Gráfico; 1998.
- <sup>17</sup> Shiose Y. Epidemiology of glaucoma in Japán: a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol* 1991;35:133-155.
- <sup>18</sup> Schottenstein EM. Intraocular Pressure and Tonometry. In: Ritch R, Shields MB & Krupin T (ed). The glaucomas, Clinical Science. St. Louis: Mosby; 1996;887-899.
- <sup>19</sup> Liu JH, Boulogni RP, Kripke DF, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4439-4442.

- <sup>20</sup> Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:186-188. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al:
- <sup>21</sup> Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and miopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106:2010-2015.
- <sup>22</sup> Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, et al: Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(5):805-813.
- <sup>23</sup> The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002;134:499-512.
- <sup>24</sup> . Pache M, Flammer J: A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006; 51(3):179-212.
- <sup>25</sup> Lin HC, Chien CW, Hu CC, Ho JD. Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients
- <sup>26</sup> Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, et al: Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study
- <sup>27</sup> Leske MC, Podgor MJ. Intraocular pressure, cardiovascular risk variables and visual field defects. *Am J Epidemiol* 1983;118:280-287.
- <sup>28</sup> Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma* 1999;8:212-219.
- <sup>29</sup> Becker B, Kolker AE, Roth FD. Glaucoma family study. *Am Ophthalmol* 1960;50:557-567.
- <sup>30</sup> Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS. Genetic risk of primary open angle glaucoma. Population based familial aggregation study. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1640-1645.
- <sup>31</sup> Jansson M, Marknell T, Tomic L, Larsson LI, Wadelius C. Allelic variants in the MYOC/TIGR gene in patients with primary open-angle, exfoliative glaucoma and unaffected controls. *Ophthalmic Genet* 2003;24:103-10.
- <sup>32</sup> Park S, Jamshidi Y, Vaideanu D, Bitner-Glindzicz M, Fraser S, Sowden JC. Genetic risk for primary open-angle glaucoma determined by LMX1B haplotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1522-30.
- <sup>33</sup> Vieira V, David G, Roche O, de la Houssaye G, Boutboul S, Arbogast L, Kobetz A, Orssaud C, Camand O, Schorderet DF, Munier F, Rossi A, Delezoide AL, Marsac C, Ricquier D, Dufier JL, Menasche M, Abitbol M. Identification of four new PITX2 gene mutations in patients with Axenfeld-Rieger syndrome. *Mol Vis* 2006;12:1448-60.
- <sup>34</sup> Campos-Mollo E, López-Garrido MP, Blanco-Marchite C, Garcia-Feijoo J, Peralta J, Belmonte-Martínez J, Ayuso C, Escribano J. CYP1B1 mutations in Spanish patients with primary congenital glaucoma: phenotypic and functional variability. *Mol Vis* 2009;15:417-31.
- <sup>35</sup> Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, Nishimura D, Clark AF, Nystuen A, Nichols BE, Mackey DA, Ritch R, Kalenak JW, Craven ER, Sheffield VC. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997;275:668-70.
- <sup>36</sup> Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, Héon E, Krupin T, Ritch R, Kreutzer D, Crick RP, Sarfarazi M. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002;295:1077-9.
- <sup>37</sup> Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, Popinchalk S, Ilitchev E, Liebmann J, Ritch R, Héon E, Crick RP, Child A, Sarfarazi M. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet* 2005;14:725-33.
- <sup>38</sup> Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:1714-9.



- <sup>39</sup> Guthauser U, Flammer J, Mahler F. The relationship between digital and ocular vasospasm, Graefes Arch Ophthalmol 1988;226:224-226.
- <sup>40</sup> De Berardinis E, Tieri O, Polzella A, Iuglio N. The chemical composition of the human aqueous humour in normal and pathological conditions. Exp Eye Res 1965;4:179-86.
- <sup>41</sup> Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. Physiol Rev 1975;55:383-417.
- <sup>42</sup> Raviola G. Effects of paracentesis on the blood-aqueous barrier: an electron microscope study on Macaca mulatta using horseradish peroxidase as a tracer. Invest Ophthalmol 1974;13:828-858.
- <sup>43</sup> Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: Structural and functional aspects. Exp Eye Res 2009;88:648-655.
- <sup>44</sup> Kelley, M.J., Rose, A.Y., Keller, K.E., Hessle, H., Samples, J.R., Acott, T.S. Stem cells in the trabecular meshwork: present and future promises. Exp Eye Res 2009;88:747-751.
- <sup>45</sup> Grant, W.M. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. Arch Ophthalmol 1963;69:783-801.
- <sup>46</sup> McEwen, W.K. Application of Poiseuille's law to aqueous outflow. Arch Ophthalmol 1958;60:290-294.
- <sup>47</sup> Johnson, M. What controls aqueous humor outflow resistance? Exp Eye Res 2006;82:545-557.
- <sup>48</sup> Bill, A., Svedbergh, B. Scanning electron microscopic studies of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm – an attempt to localize the main resistance to outflow of aqueous humor in man. Acta Ophthalmol 1972;50:295-320.
- <sup>49</sup> Sit, A.J., Coloma, F.M., Ethier, C.R., Johnson, M. Factors affecting the pores of the inner wall endothelium of Schlemm's canal. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:1517-1525.
- <sup>50</sup> Lütjen-Drecoll, E., Rohen, J.W. Functional morphology of the trabecular meshwork. In: Tasman, W., Jaeger, E.A. (Eds.), Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology. J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 2001; pp. 1-30.
- <sup>51</sup> Tamm, E., Flügel, C., Stefani, F.H., Rohen, J.W. Contractile cells in the human scleral spur. Exp Eye Res 1992;54:531-543.
- <sup>52</sup> Tamm, E.R., Flügel, C., Stefani, F.H., Lütjen-Drecoll, E. Nerve endings with structural characteristics of mechanoreceptors in the human scleral spur. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:1157-1166.
- <sup>53</sup> Bill, A. The aqueous humor drainage mechanism in the cynomolgus monkey (Macaca irus) with evidence for unconventional routes. Invest Ophthalmol 1965;4:911-919.
- <sup>54</sup> Alm A, Nilsson SFE. Uveoscleral outflow-A review. Exp Eye Res 2009;88:760-768.
- <sup>55</sup> Bill, A., Hellsing, K. Production and drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (Macaca irus). Invest Ophthalmol 1965;4:920-926.
- <sup>56</sup> Toris CB, Pederson JE. Aqueous humor dynamics in experimental iridocyclitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1987; 28:477-481
- <sup>57</sup> Toris CB, Pederson JE. Effect of intraocular pressure on uveoscleral pressure following cyclodialysis in the monkey eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985
- <sup>58</sup> Gabelt BT, Kaufman PL. Prostaglandin F increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey eye. Exp Eye Res 1984;49:389-402
- <sup>59</sup> Bill A. Further studies on the influence of the intraocular pressure on the aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys. Invest Ophthalmol 1965; 4:911-919
- <sup>60</sup> Emi K, Pederson JE, Toris CB. Hydrostatic pressure of the suprachoroidal space. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989;30 (2) 233- 238

- <sup>61</sup> Lütjen-Drecoll E, Rohen JW. Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes. En: Ritch R, Shields MB, Krupin T, editors. *The glaucomas, basic sciences*. 2<sup>nd</sup> ed. St.Louis: Mosby; 1996. p 89
- <sup>62</sup> Gottanka J, Johnson DH, Martus P, Lütjen-Drecoll E. Severity of optic nerve damage in eyes with POAG is correlated with changes in the trabecular meshwork. *J Glaucoma* 1997;6: 123-32
- <sup>63</sup> Filla MS, Schwinn MK, Sheibani N, Kaufman OL, Peters DM. Regulation of cross-linked actin network (CLAN) formation in human trabecular meshwork (HTM) cells by convergence of distinct beta 1 and beta3 integrin pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5723-31
- <sup>64</sup> Bron, A.J., Tripathi, R.C., Tripathi, B.J. The choroid and uveal vessels. En: *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit* (Eighth edition). Chapman & Hall Medical; London. 1997; 371-410.
- <sup>65</sup> Matsusaka, T. Cytoarchitecture of choroidal melanocytes. *Exp Eye Res* 1982; 35: 461-469.
- <sup>66</sup> Oyster C.W. *The human eye. Structure and function*. Sinauer Associates. Sunderland, Massachusetts 1999; 477-482.
- <sup>67</sup> Wallman, J., Wildsoet, C., Xu, A., Gottlieb, M.D., Nickla, D.L., Marran, L., Krebs, W., Christensen, A.M. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res* 1995; 35: 37-50.
- <sup>68</sup> Triviño, A., De Hoz, R., Salazar, J.J., Ramírez, A.I., Rojas, B., Ramírez, J.M. Distribution and organization of the nerve fiber and ganglion cells of the human choroid. *Anat Embriol* 2002; 205: 417-430.
- <sup>69</sup> Julius T. Oatts, John H. Sinard, Nils A. Loewen. *Fibrosis and IOP Differences of Two Suprachoroidal Shunts*. ARVO 2012
- <sup>70</sup> Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968 Oct;66(4):673-679.
- <sup>71</sup> Shirato S, Kitazawa Y, Mishima S. A critical analysis of the trabeculectomy results by a prospective follow-up design. *Jpn J Ophthalmol* 1982;26:468-80.
- <sup>72</sup> The Advanced Glaucoma Intervention Study: 8. Risk of cataract formation after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1771-9.
- <sup>73</sup> Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002897.
- <sup>74</sup> Robin AL, Ramakrishnan R, Krishnadas R, et al. A longterm dose-response study of mitomycin in glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1997;115:969-74.
- <sup>75</sup> Singh K, Mehta K, Shaikh N. Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5- fluorouracil. Prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2000;107:2305-9.
- <sup>76</sup> Costa VP, Wilson RP, Moster MR, et al. Hypotony maculopathy following the use of topical mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg* 1993;24:389-94.
- <sup>77</sup> Wormald R, Wilkins MR, Bunce C. Post-operative 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001132
- <sup>78</sup> Jampel HD, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, et al. Risk factors for late-onset infection following glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1001-8.
- <sup>79</sup> Zimmerman TJ et al. Trabeculectomy vs. non penetrating trabeculectomy. A retrospective study of two procedures in phakic patients with glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1984; 15: 734-740.
- <sup>80</sup> Fyodorov SN, Ioffe DI, Ronkina TI. Deep sclerectomy: technique and mechanism of a new glaucomatous procedure. *Glaucoma* 1984; 6: 281-283.
- <sup>81</sup> Kozlov VI, Bagrov SN, Anisimova SY, Osipov AV, Mogilevtsev VV. Non-penetrating deep sclerectomy with collagen. *Ophthalmosurgery* 1990; 3: 44-46.

- <sup>82</sup> David VP, Kutty KG, Somasundaram N, Varghese AM. Five-year results of viscocanalostomy. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:417-22.
- <sup>83</sup> Wishart PK, Wishart MS, Choudhary A, Grierson I. Long-term results of viscocanalostomy in pseudoexfoliative and primary open angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:148-155.
- <sup>84</sup> O'Brart DPS, Shiew M, Edmunds B. A randomised, prospective study comparing trabeculectomy with viscocanalostomy with adjunctive antimetabolite usage for the management of open angle glaucoma uncontrolled by medical therapy. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1012-1017.
- <sup>85</sup> Carassa RG, Bettin P, Fiori M, Brancato R. Viscocanalostomy versus trabeculectomy in white adults affected by open-angle glaucoma; a 2-year randomized, controlled trial. *Ophthalmology* 2003;110:882-887.
- <sup>86</sup> Alp MN, Yarangumeli A, Koz OG, Kural G. Nd:YAG laser goniopuncture in viscocanalostomy: penetration in non-penetrating glaucoma surgery. *Int Ophthalmol* 2010;30:245-252.
- <sup>87</sup> <http://www.iscienceinterventional.com/NonUS/itrack.htm>
- <sup>88</sup> Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, Korber N, Kearney JR, Shingleton B, Samuelson TW. Canaloplasty: circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm's canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults. Interim clinical study analysis. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1217-1226.
- <sup>89</sup> Emi K, Pederson JE, Toris CB. Hydrostatic pressure of the suprachoroidal space. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30 (2) 233- 238
- <sup>90</sup> Sen SC, Ghosh A. Gold as an intraocular foreign body. *Br J Ophthalmol* 1983;67 (6) 398- 399
- <sup>91</sup> Orozco MA, Fernandez V, Acosta AC. et al. Biocompatibility of gold versus polydimethylsiloxane for glaucoma implants [ARVO abstract 988]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45B961
- <sup>92</sup> <http://www.eyeworld.org/article.php?sid=2913>
- <sup>93</sup> Spiegel D, Kobuch K, Hill RA, Gross RL. Implant in Schlemm's canal. A new method for regulating intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma?. *Ophthalmologie* 2001;98:94-96.
- <sup>94</sup> Spiegel D, Kobuch K. Trabecular meshwork bypass tube shunt: initial case series. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1228-1231.
- <sup>95</sup> [www.neomedix.net](http://www.neomedix.net)
- <sup>96</sup> Filippopoulos T, Rhee DJ. Novel surgical procedures in glaucoma: advances in penetrating glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;29:149-154.
- <sup>97</sup> Khaja HA, Hodge DO, Sit A, Poster 4191, ARVO annual meeting; April 27-May 1, 2008, Fort Lauderdale, Florida, USA.
- <sup>98</sup> Minckler DS, Hill RA. Use of novel devices for control of intraocular pressure. *Exp Eye Res* 2009;88:792-798.
- <sup>99</sup> Johnson DH, Matsumoto Y. Schlemm's canal becomes smaller after successful filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1251-1256.
- <sup>100</sup> Lowenthal LM. Comparison of titanium loop and supramid loop lens implants. *J Am Intraocul Implant Soc* 1978;4:104-106.
- <sup>101</sup> Shepard DD. The dangers of metal-loop intraocular lenses. *Ophthalmic Sur* 1977;8:93-95.
- <sup>102</sup> Linnola RJ, Aponen RP, Andersson OH, Vedel E, Yli-Urpo AU, Krause U, Laatikainen L. Titanium and bioactive glass-ceramic coated titanium as materials for keratoprosthesis. *Exp Eye Res* 1996;63:471-478.
- <sup>103</sup> Abrams GW. Clinical results of titanium retinal tacks with pneumatic insertion. *Am J Ophthalmol* 1986;102:13-19.
- <sup>104</sup> Davis PL, Mastel D. Anterior chamber metal fragments after phacoemulsification surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:810-813.

- <sup>105</sup> Dunbar CM, Goble RR, Gregory DW, Church WC. Intraocular deposition of metallic fragments during phacoemulsification. *Eye* 1995;9:434-436.
- <sup>106</sup> Hsu LC. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits: current status. *Perfusion* 2001;16:417-428.
- <sup>107</sup> Bahler CK, Smedley GT, Zhou J, Johnson DH. Trabecular bypass stents decrease intraocular pressure in cultured human anterior segments. *Am J Ophthalmol* 2004;138:988-994.
- <sup>108</sup> Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004; 82:844-851.
- <sup>109</sup> Meyer MA, Savitt ML, Kopitas E. The effect of phacoemulsification on aqueous outflow facility. *Ophthalmology* 1997;104:1221-1227.
- <sup>110</sup> Shrivastava A, Singh K. The effect of cataract extraction on intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:118-122.
- <sup>111</sup> Jahn CE. Reduced intraocular pressure after phacoemulsification and posterior chamber intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:1260-1264.
- <sup>112</sup> Schwenn O, Dick HB, Krummenauer F, Krist R, Pfeiffer N. Intraocular pressure after small incision cataract surgery: temporal sclerocorneal versus clear corneal incision. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:421-425.
- <sup>113</sup> Shingleton BJ, Pasternack JJ, Hung JW, O'Donoghue MW. Three and five year changes in intraocular pressures after clear corneal phacoemulsification in open angle glaucoma patients, glaucoma suspects, and normal patients. *J Glaucoma* 2006;15:494-498.
- <sup>114</sup> Kim KS, Kim JM, Park KH, Choi CY, Chang HR. The effect of cataract surgery on diurnal intraocular pressure fluctuation. *J Glaucoma* 2009;18:399-402.
- <sup>115</sup> Issa SA, Pacheco J, Mahmood U, Nolan J, Beatty S. A novel index for predicting intraocular pressure reduction following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2005;89:543-546.
- <sup>116</sup> Friedman D, Jampel HD, Lubomski LH, Kempen JH, Quigley H, Congdon N, Levkovitch-Verbin H, Robinson KA, Bass EB. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2002;109:1902-1913.
- <sup>117</sup> Cimetta DJ, Cimetta AC. Intraocular pressure changes after clear corneal phacoemulsification in nonglaucomatous pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:77-81.
- <sup>118</sup> Shingleton BJ, Laul A, Nagao K, Wolff B, O'Donoghue M, Eagan E, Flattem N, Desai-Bartoli S. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in eyes with pseudoexfoliation: single surgeon series. *J Cataract Refractive Surg* 2008;34:1834-1841.
- <sup>119</sup> Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW. Long term effects of phacoemulsification with intraocular lens implantation in normotensive and ocular hypertension eyes. *J Cataract Refractive Surg* 2008;34:724-742.
- <sup>120</sup> [http://es.wikipedia.org/wiki/Regresion\\_a\\_la\\_media](http://es.wikipedia.org/wiki/Regresion_a_la_media) (acceso 14 diciembre 2010)
- <sup>121</sup> Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Effect of cataract surgery on intraocular pressure control in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1779-1786.
- <sup>122</sup> Gunning FP, Greve EL. Lens extraction for uncontrolled angle-closure glaucoma: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1347-1356.
- <sup>123</sup> Lam DS, Leung DY, Tham CC, Li FC, Kwong YY, Chiu TY, Fan DS. Randomized trial of early phacoemulsification versus peripheral iridotomy to prevent intraocular pressure rise after acute primary angle closure. *Ophthalmology* 2008;115:1134-1140.
- <sup>124</sup> Wang N, Chintala SK, Fini ME, Schuman JS. Ultrasound activates the TM ELAM-1/IL-1/NF-kB response: a potential mechanism for intraocular pressure reduction after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1977-1981.

- <sup>125</sup> Olsen T. Non contact specular microscopy of the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol* 1979;57:986-989.
- <sup>126</sup> Waring 3rd, G.O., Bourne, W.M., Edelhauser, H.F., Kenyon, K.R. The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 1982;89,531-590.
- <sup>127</sup> Sherrard, E.S., Ng, Y.L. The other side of the corneal endothelium. *Cornea* 1990;9,48-54.
- <sup>128</sup> Petroll, W.M., Jester, J.V., Barry-Lane, P., Cavanagh, H.D. Assessment of f-actin organization and apical-basal polarity during in vivo cat endothelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36: 2492-2502.
- <sup>129</sup> Stiemke M.M., McCartney, M.C., Cantu-Crouch, D., Edelhauser, H.F. Maturation of the corneal endothelial tight junction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2757-2765.
- <sup>130</sup> Kreutziger, G.O. Lateral membrane morphology and gap junction structure in rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1976;23:285-293.
- <sup>131</sup> Carlson KH, Bourne WM. The clinical measurement of endothelial permeability. *Cornea* 1988;7:183-189.
- <sup>132</sup> Hedbys BO, Mishima S. The thickness-hydration relationship of the cornea. *Exp Eye Res* 1966;5:221-228.
- <sup>133</sup> Maurice DM. The physical basis of corneal transparency. *Acta XVII Cong Ophthalmol* 1954;1:465-469.
- <sup>134</sup> Tuft SJ, Coster DJ. The corneal endothelium. *Eye* 1990;4:389-424.
- <sup>135</sup> Mishima S, Maurice DM. The effect of normal evaporation on the eye. *Exp Eye Res* 1961;1:46-52.
- <sup>136</sup> Jacobs PM, Cheng H, Price NC, et al. Endothelial cell loss after cataract surgery—the problem of interpretation. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1982;102:291-293.
- <sup>137</sup> Mishima S, Trenberth SM. Permeability of the corneal endothelium to nonelectrolytes. *Invest Ophthalmol* 1968;7:34-43.
- <sup>138</sup> Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium-XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1982;93:1-29.
- <sup>139</sup> Hirsch M, Renard G, Faure JP, Pouliquen Y. Formation of intercellular spaces and junctions in regenerating rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1976;23:385-97.
- <sup>140</sup> Gonnering R, Edelhauser HF, Van Horn DL, Durant W. The pH tolerance of rabbit and human corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:373-390.
- <sup>141</sup> Gehrsitz L, Gruber L, Harris JE. The hydration of the cornea. II. The effect of the intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1956;42:325-329.
- <sup>142</sup> Maurice DM. Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the intact eye. *Experientia* 1968;24:1094-1095.
- <sup>143</sup> Geroski, D.H., Edelhauser, H.F. Quantitation of Na/K ATPase pump sites in the rabbit corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25,1056-1060.
- <sup>144</sup> Hodson, S., Miller, F. The bicarbonate ion pump in the endothelium which regulates the hydration of rabbit cornea. *J. Physiol* 1976;263:563-577.
- <sup>145</sup> Hedbys BO, Mishima S, Maurice DM. The inhibition pressure of the corneal stroma. *Exp Eye Res* 1963;2:99-111.
- <sup>146</sup> Li, J., Kuang, K., Nielsen, S., Fischbarg, J. Molecular identification and immunolocalization of the water channel protein aquaporin 1 in CBCECs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1288-1292.
- <sup>147</sup> Thiagarajah, J.R., Verkman, A.S. Aquaporin deletion in mice reduces corneal water permeability and delays restoration of transparency after swelling. *J Biol Chem* 2002;277:19139-19144.
- <sup>148</sup> Wulle, K.G. Electron microscopy of the fetal development of the corneal endothelium and Descemet's membrane of the human eye. *Invest Ophthalmol* 1972;11: 897-904.

- <sup>149</sup> Nuttall, R.P. DNA synthesis during the development of the chick cornea. *J Exp Zool* 1976;198:193-208.
- <sup>150</sup> Adamis, A.P., Molnar, M.L., Tripathi, B.J., Emmerson, M.S., Stefansson, K., Tripathi, R.C. Neuronal-specific enolase in human corneal endothelium and posterior keratocytes. *Exp Eye Res* 1985;41: 665-668.
- <sup>151</sup> Hayashi, K., Sueishi, K., Tanaka, K., Inomata H. Immunohistochemical evidence of the origin of human corneal endothelial cells and keratocytes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224:452-456.
- <sup>152</sup> Foets, B., van den Oord, J., Engelmann, K., Missotten, L., 1992. A comparative immunohistochemical study of human corneotrabecular tissue. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:269-274.
- <sup>153</sup> Murphy, C., Alvarado, J., Juster, R., Maglio, M. Prenatal and postnatal cellularity of the human corneal endothelium. A quantitative histologic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:312-322.
- <sup>154</sup> Ko, M.K., Park, W.K., Lee, J.H., Chi, J.G. A histomorphometric study of corneal endothelial cells in normal human fetuses. *Exp Eye Res* 2001;72:403-409.
- <sup>155</sup> McCarey BE. Noncontact specular microscopy: a macrophotography technique and some endothelial cell findings. *Ophthalmology* 1979;86:1848-1860.
- <sup>156</sup> Yee R, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res* 1985;4: 671-678.
- <sup>157</sup> Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:779-782.
- <sup>158</sup> Amann J, Holley GP, Lee S-B, Edelhauser HF. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol* 2003;135:584-590.
- <sup>159</sup> Edelhauser HF. The balance between corneal transparency and edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1755-1767.
- <sup>160</sup> Bourne, W.M., Nelson, L.R., Hodge, D.O. Continued endothelial cell loss ten years after lens implantation. *Ophthalmology* 1994;101:1014-1022.
- <sup>161</sup> Bourne, W.M. Cellular changes in transplanted human corneas. *Cornea* 2001;20:560-569.
- <sup>162</sup> Friberg, T.R., Guibord, N.M. Corneal endothelial cell loss after multiple vitreoretinal procedures and the use of silicone oil. *Ophthalmic Surg. Lasers* 1999;30:528-534.
- <sup>163</sup> Arnavielle S, Lafontaine PO, Bidot S, Creuzot-Garcher C, D'Athis P, Bron AM. Corneal endothelial cell changes after trabeculectomy and deep sclerectomy. *J Glaucoma* 2007;16:324-328.
- <sup>164</sup> Hogan MJ, Wood I, Fine M. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. 29th Sanford Gifford Memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 1974;78:363-383.
- <sup>165</sup> Chung EH, Hutcheon AE, Joyce NC, Zieske JD. Synchronization of the G1/S transition in response to corneal debridement. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1952-1958.
- <sup>166</sup> Laing, R.A., Neubauer, L., Oak, S.S., Kayne, H.L., Leibowitz, H.M. Evidence for mitosis in the adult corneal endothelium. *Ophthalmology* 1984;91:1129-1134.
- <sup>167</sup> Matsubara, M., Tanishima, T. Wound-healing of corneal endothelium in monkey: an autoradiographic study. *Jpn J Ophthalmol* 1983;27:444-450.
- <sup>168</sup> Sherrard, E.S. The corneal endothelium in vivo: its response to mild trauma. *Exp Eye Res* 1976;22:347-357.
- <sup>169</sup> Laing, R.A., Sandstrom, M.M., Berrospi, A.R., Leibowitz, H.M. Changes in the corneal endothelium as a function of age. *Exp Eye Res* 1976;22:587-594.
- <sup>170</sup> Honda, H., Ogita, Y., Higuchi, S., Kani, K. Cell movements in a living mammalian tissue: long-term observation of individual cells in wounded corneal endothelia of cats. *J Morphol* 1982;174:25-39.

- <sup>171</sup> Joyce, N.C., Mekler, B., Neufeld, A.H. In vitro pharmacologic separation of corneal endothelial migration and spreading responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1816-1826.
- <sup>172</sup> Schilling-Schon, A., Pleyer, U., Hartmann, C., Rieck, P.W. The role of endogenous growth factors to support corneal endothelial migration after wounding in vitro. *Exp Eye Res* 2000;71:583-589.
- <sup>173</sup> McCartney, M.D., Robertson, D.P., Wood, T.O., McLaughlin, B.J. ATPase pump site density in human dysfunctional corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:1955-1962.
- <sup>174</sup> Bourne WM, Kaufman HE. Endothelial damage associated with intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 1976;81:482-485.
- <sup>175</sup> Bourne RR, Minassian DC, Dart JK, Rosen P, Kaushal S, Wingate N. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology* 2004;111:679-685.
- <sup>176</sup> Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1996;22:1079-1084.
- <sup>177</sup> Walkow T, Anders N, Klebe S. Endothelial cell loss after phacoemulsification: relation to preoperative and intraoperative parameters. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:727-732.
- <sup>178</sup> Beesley RD, Olson RJ, Brady SE. The effects of prolonged phacoemulsification time on the corneal endothelium. *Ann Ophthalmol* 1986;18:216-219.
- <sup>179</sup> Binder PS, Sternberg H, Wickman MG, Worthen DM. Corneal endothelial damage associated with phacoemulsification. *Am J Ophthalmol* 1976;82:48-54.
- <sup>180</sup> Irvine AR, Kratz RP, O'Donnell JJ. Endothelial damage with phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Arch Ophthalmol* 1978;96:1023-1026.
- <sup>181</sup> Cameron MD, Poyer JF, Aust SD. Identification of free radicals produced during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:463-470.
- <sup>182</sup> Rao GN, Stevens RE, Harris JK, Aquavella JV. Long-term changes in corneal endothelium following intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1981;88:386-397.
- <sup>183</sup> Bigar F, Witmer R. Corneal endothelial changes in primary acute angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 1982;89:596-599.
- <sup>184</sup> Sihota R, Lakshmaiah NC, Titiyal JS, Dada T, Agarwal HC. Corneal endothelial status in the subtypes of primary angle closure glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:492-495.
- <sup>185</sup> Ishikawa A. Risk factors for reduced corneal endothelial cell density before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1982-1992.
- <sup>186</sup> Cho SW, Kim JM, Choi CY, Park KH. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:569-573.
- <sup>187</sup> Gagnon MM, Boisjoly HM, Brunette I, Charest M, Amyot M. Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea* 1997;16:314-318.
- <sup>188</sup> Korey M, Gieser D, Kass MA, Waltman SR, Gordon M, Becker B. Central corneal endothelial cell density and central corneal thickness in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1982;94:610-616.
- <sup>189</sup> Inoue K, Okugawa K, Oshika T, Amano S. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:235-239.
- <sup>190</sup> Miyake K, Matsuda M, Inaba M. Corneal endothelial changes in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1989;108:49-52.
- <sup>191</sup> Lehto I, Ruusuvaara P, Setälä K. Corneal endothelium in pigmentary glaucoma and pigment dispersion syndrome. *Acta Ophthalmol* 1990;68:703-709.
- <sup>192</sup> Murrell WJ, Shihab Z, Lamberts DW, Avera B. The corneal endothelium and central corneal thickness in pigmentary dispersion syndrome. *Arch Ophthalmol* 1986;104:845-846.

- <sup>193</sup> Baratz KH, Nau CB, Winter EJ, McLaren JW, Hodge DO, Herman DC, Bourne WM. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes, and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study. *Cornea* 2006;25:1046-1052.
- <sup>194</sup> Lass JH, Eriksson GL, Osterling L, Simpson CV; Latanoprost Corneal Effects Study Group. Comparison of the corneal effects of latanoprost, fixed combination latanoprost-timolol, and timolol: A double-masked, randomized, one-year study. *Ophthalmology* 2001;108:264-271.
- <sup>195</sup> Lass JH, Khosrof SA, Laurence JK, Horwitz B, Ghosh K, Adamsons I. A double-masked, randomized, 1-year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol, and betaxolol. Dorzolamide Corneal Effects Study Group. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1003-1010.
- <sup>196</sup> Lázaro García C, Castillo Gómez A, García Feijóo J, Macías Benítez JM, García Sánchez J. Study of the corneal endothelium after glaucoma surgery. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:75-80.
- <sup>197</sup> Arnavielle S, Lafontaine PO, Bidot S, Creuzot-Garcher C, D'Athis P, Bron AM. Corneal endothelial cell changes after trabeculectomy and deep sclerectomy. *J Glaucoma* 2007;16:324-328.
- <sup>198</sup> Storr-Paulsen T, Norregaard JC, Ahmed S, Storr-Paulsen A. Corneal endothelial cell loss after mitomycin C-augmented trabeculectomy. *J Glaucoma* 2008;17:654-657.
- <sup>199</sup> Sihota R, Sharma T, Agarwal HC. Intraoperative mitomycin C and the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:80-82.
- <sup>200</sup> Dreyer EB, Chaturvedi N, Zurakowski D. Effect of mitomycin C and fluorouracil-supplemented trabeculectomies on the anterior segment. *Arch Ophthalmol* 1995;113:578-580.
- <sup>201</sup> Arnavielle S, Lafontaine PO, Bidot S, Creuzot-Garcher C, D'Athis P, Bron AM. Corneal endothelial cell changes after trabeculectomy and deep sclerectomy. *J Glaucoma* 2007;16:324-328.
- <sup>202</sup> Ravinet E, Tritten JJ, Roy S, Gianoli F, Wolfensberger T, Schnyder C, Mermoud A. Descemet membrane detachment after nonpenetrating filtering surgery. *J Glaucoma* 2002;11:244-252.
- <sup>203</sup> Soro-Martínez MI, Villegas-Pérez MP, Sobrado-Calvo P, Ruiz-Gómez JM, Miralles de Imperial Mora-Figueroa J. Corneal endothelial cell loss after trabeculectomy or after phacoemulsification, IOL implantation and trabeculectomy in 1 or 2 steps. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:249-256.
- <sup>204</sup> Nassiri N, Nassiri N, Rahnavardi M, Rahmani L. A comparison of corneal endothelial cell changes after 1-site and 2-site phacotrabeculectomy. *Cornea* 2008;27:889-894.
- <sup>205</sup> Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL; Tube Versus Trabeculectomy Study Group. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:670-684.
- <sup>206</sup> Minckler DS, Francis BA, Hodapp EA, Jampel HD, Lin SC, Samples JR, Smith SD, Singh K. Aqueous shunts in glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008;115:1089-1098.
- <sup>207</sup> Lee EK, Yun YJ, Lee JE, Yim JH, Kim CS. Changes in corneal endothelial cells after Ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 2009;148:361-367.
- <sup>208</sup> Tello C, Espana EM, Mora R, Dorairaj S, Liebmann JM, Ritch R. Baerveldt glaucoma implant insertion in the posterior chamber sulcus. *Br J Ophthalmol* 2007;91:739-742.
- <sup>209</sup> . Chilowsky C, Langevin MP. Procédes et appareils pour la production de signaux sous-marins dirigés, et pour la localisation à distance d'obstacles sous-marins. Patente française N° 502913, 1916.



- 
- <sup>210</sup> Firestone FA. Patente en Estados Unidos; N° 2.280.226; 1942.
- <sup>211</sup> Shampo M, Kyle RA. Kark Theodore Dussik Pioneer in ultrasound. *May Clin Proc* 1995; 70: 1136.
- <sup>212</sup> Ludwig G, Struthers F. Considerations underlying the use of ultrasound to detect gallstones and foreign bodies in tissue. Report N° 4. Project NM 004
- <sup>213</sup> Wild JJ, Reid JM. Application of echo-ranging techniques to the determination of the structure of biological tissues. *Science* 1952; 115: 226-230.
- <sup>214</sup> . Mundt GH, Hugues WF. Ultrasonics in ocular diagnosis. *Am J Ophthalmol* 1956; 41: 488-498.
- <sup>215</sup> Oksala A, Lehtinen A. Diagnostics of detachment of the retina by means of ultrasound. *Acta Ophthalmol* 1957; 35: 461-472.
- <sup>216</sup> Baum G, Greenwood I. The application of ultrasonic locating techniques to ophthalmology. Theoretic considerations and acoustic properties of ocular media. I. Reflective properties. *Am J Ophthalmol* 1958; 46: 319-329.
- <sup>217</sup> Bronson NR. Development of a simple B-scan ultrasonoscope. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1972; 70: 365-408.
- <sup>218</sup> Sherar MD, Foster FS. The design and fabrication of high frequency polymer (vinylidene fluoride) transducers. *Ultrasonic imaging* 1989; 11: 75-94.
- <sup>219</sup> Pavlin CJ, Harasiewicz K, Sherar MD, Foster FS. Clinical use of ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmology* 1991; 98: 287-295.
- <sup>220</sup> García-Feijóo J, Martín-Carbajo M, Benítez del Castillo JM, García-Sánchez J. Orbital cup: A device to facilitate ultrasound biomicroscopic examination of pars plana and peripheral retina. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1475-76.
- <sup>221</sup> García Feijoo J, Pazos González B, Cuiña Sardiña R. Biomicroscopia ultrasónica del globo ocular normal. Capítulo 3Biomicroscopia ultrasónica en oftalmología
- <sup>222</sup> Tanuj Dada, MD, Ritu Gadia, MD, Ajay Sharma, Parul Ichhpujani, MD, Shveta Jindal Bali, MD, Shibal Bhartiya, MD, and Anita Panda, MD. Ultrasound Biomicroscopy in Glaucoma. *Survey of Ophthalmology*. September 2011
- <sup>223</sup> Dusak A, Baykara M, Ozkaya G, Erdogan C, Ozcetin H, Tuncel E. Ultrasound biomicroscopic evaluation of anterior segment cysts as a risk factor for ocular hypertension and closure angle glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2013; 6(4):515-20
- <sup>224</sup> Garcia-Feijóo, Martin-Carbajo M, Benitez del Castillo JM, García Sanchez J. Ultrasound biomicroscopy in pars planitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(2): 214-5
- <sup>225</sup> Mochizuki H, Takenaka J, Sugimoto Y, Kiuchi Y. Plateau iris and ultrasound biomicroscopy. *J Glaucoma* 2013; 22(3) 267-8
- <sup>226</sup> van Schaick W, van Dooren BT, Mulder PG, Völker-Dieben HJ. Validity of endothelial cell analysis methods and recommendations for calibration in Topcon SP-2000P specular microscopy. *Cornea* 2005;24:538-544.
- <sup>227</sup> Garcia-Feijoo, Benitez del Castillo JM, Martin-Carbajo M, Garcia Sánchez J. Orbital cup. A device to facilitate ultrasound biomicroscopic evaluation of pars plana and peripheral retina. *Arch Ophthalmol* 1997;115;1475-6
- <sup>228</sup> Singh K, Lee BL, Wilson MR, Glaucoma Modified RANDLike Methodology Group. A panel assessment of glaucoma management: modification of existing RAND-like methodology for consensus in ophthalmology. Part II: Results and interpretation. *Am J Ophthalmol* 2008;145(3):575-581.
- <sup>229</sup> Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE; US iStent Study Group. Randomized Evaluation of the Trabecular Micro-Bypass Stent with Phacoemulsification in Patients with Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology* 2011;118:459-467
- <sup>230</sup> Spiegel D, Wetzel W, Neuhaus T, Stuermer J, Hoeh H, Garcia-Feijoo J, Martinez-De-La-Casa JM, Garcia-Sanchez J. Coexistent primary open-angle glaucoma and

cataract: interim analysis of a trabecular micro-bypass stent and concurrent cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(3):393-399

<sup>231</sup> Dunker S, Schmucker A, Maier H. Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study Group. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther* 2007;24:376-386.

<sup>232</sup> Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology*. 2005; 112:863-868

<sup>233</sup> Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004; 23:490-496.

<sup>234</sup> Baudouin C. Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of antiglaucomatous drugs? *Int J Clin Pharmacol Res* 1996;16:29-41.

<sup>235</sup> Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA, Krufft B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology*. 2008;115(7):1117-1122

<sup>236</sup> Toris CB, Camras CB, Yablonski ME, Brubaker RF: Effects of exogenous prostaglandins on aqueous humor dynamics and blood-aqueous barrier function. *Surv Ophthalmol* 41(Suppl 2):S69-75, 1997

<sup>237</sup> Matsuo T, Cynader MS: Localisation of prostaglandin F2<sub>α</sub> and E2 binding sites in the human eye. *Br J Ophthalmol* 1992, 76:210-213.

<sup>238</sup> Lindsey JD, To HD, Weinreb RN: Induction of c-fos by prostaglandin F2<sub>α</sub> in human ciliary smooth muscle cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994, 35:242-250.

<sup>239</sup> Weinreb RN, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Lindsey JD: Prostaglandins increase metalloproteinase activity in medium of human ciliary smooth muscle cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997, 38:2772-2780.

<sup>240</sup> Sagara T, Gatton D, Lindsey J, Gabelt B, Kaufman P, Weinreb R: Topical prostaglandin F2<sub>α</sub> treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway. *Arch Ophthalmol* 1999, 117:794-801.

<sup>241</sup> Schachatschabel U, Lindsey JD, Weinreb RN. The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow. *Current Opinion Ophthalmology* 2000, 11:112-115

<sup>242</sup> Hau S, Barton K. Corneal complications of glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:131-136.

<sup>243</sup> Díaz-Valle D, Benítez del Castillo Sánchez JM, Castillo A, Sayagués O, Moriche M. Endothelial damage with cataract surgery techniques. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:951-955.

<sup>244</sup> Ravalico G, Tognetto D, Palomba MA, Lovisato A, Baccara F. Corneal endothelial function after extracapsular cataract extraction and phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:1000-1005.

<sup>245</sup> Kim EC, Kim MS. A comparison of endothelial cell loss after phacoemulsification in penetrating keratoplasty patients and normal patients. *Cornea* 2010;29:510-515.

<sup>246</sup> Bourne RR, Minassian DC, Dart JK, Rosen P, Kaushal S, Wingate N. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology* 2004;111:679-685.

<sup>247</sup> Arnavielle S, Lafontaine PO, Bidot S, Creuzot-Garcher C, D'Athis P, Bron AM. Corneal endothelial cell changes after trabeculectomy and deep sclerectomy. *J Glaucoma* 2007;16:324-328.

<sup>248</sup> Soro-Martínez MI, Villegas-Pérez MP, Sobrado-Calvo P, Ruiz-Gómez JM, Miralles de Imperial Mora-Figueroa J. Corneal endothelial cell loss after trabeculectomy or after phacoemulsification, IOL implantation and trabeculectomy in 1 or 2 steps. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:249-256.

- <sup>249</sup> Lee EK, Yun YJ, Lee JE, Yim JH, Kim CS. Changes in corneal endothelial cells after Ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 2009;148:361-367.
- <sup>250</sup> Arriola-Villalobos P, Martinez-de-la-Casa JM, Diaz-Valle D, García-Vidal SE, Fernández-Pérez C, García Sanchez J, García Feijóo J. Mid-term evaluation of the new Glaukos iStent with phacoemulsification in coexistent open-angle glaucoma or ocular hypertension and cataract. *Br J Ophthalmol* 2013. Oct;97(10):1250-5
- <sup>251</sup> . Pavlin CJ, Foster FS. *Ultrasound biomicroscopy of the eye*. New York, NY: Springer-Verlag; 1995.
- <sup>252</sup> Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Cuina-Sardina R, et al. Ultrasound biomicroscopy in pigmentary glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003;78:137--42
- <sup>253</sup> Park SW, Heo H, Yang KJ. Comparison of ultrasound biomicroscopic changes after glaucoma triple procedure and trabeculectomy in eyes with primary angle closure glaucoma. *J Glaucoma*. 2009;18:311--5
- <sup>254</sup> Park M, Kondo T. Ultrasound biomicroscopic findings in a case of cyclodialysis. *Ophthalmologica*. 1998;212:194--7
- <sup>255</sup> Sugimoto K, Ito K, Esaki K, et al. Supraciliochoroidal fluid at an early stage after trabeculectomy. *Jpn J Ophthalmol*. 2002;46:548-52
- <sup>256</sup> Kazakova D, Roters S, Schnyder CC, Achache F, Jonescu-Cuypers C, Mermoud A, Krieglstein G. Ultrasound biomicroscopy images: long-term results after deep sclerectomy with collagen implant, Graefes *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 918–923.
- <sup>257</sup> Contreras I, Noval S, Munoz-Negrete FJ, et al. Ultrasound biomicroscopy in deep sclerectomy with a new acrylic implant. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81:445-50.
- <sup>258</sup> Aptel F, Dumas S, Dennis P. Ultrasound Biomicroscopy and optical coherence tomography imaging of filtering blebs after deep sclerectomy with new collagen implant. *European Journal of Ophthalmology* 2009; 19:223-30.
- <sup>259</sup> Nguyen Q, Ahmed I, Randy Craven E, Anton Lopez A, Swaantje Grisanti, Tsontcho Ianchulev. Biocompatibility of a polyimide suprachoroidal Micro-Stent (Cypass) for intra-ocular pressure lowering in glaucoma: six months rabbit animal model. *ARVO* 2012.
- <sup>260</sup> Zahid S, Musch DC, Niziol LM, Lichter PR. CIGTS. Risk of endophthalmitis and other long term complications of trabeculectomy in Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2013 Apr;155(4):674-680
- <sup>261</sup> Christakis PG, Tsai J, Kalenak JW, Zurakowski D, Cantor LB, Kammer JA, Ahmed II. The Ahmed versus Baerveldt study: three year treatment outcomes. *Ophthalmology* 2013 Nov;120 (11):2232-40
- <sup>262</sup> Francis BA, Singh K, Lin SC, Hodapp E, Jampel HD, Samples JR, Smith SD. Novel glaucoma procedures: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2011;118:1466-80.
- <sup>263</sup> Shingleton B, Tetz M, Korber N. Circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal (canaloplasty) with temporal clear corneal phacoemulsification cataract surgery for open-angle glaucoma and visually significant cataract: one-year results *J Cataract Refract Surg* 2008;34(3):433-440
- <sup>264</sup> Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, Koerber N, Kearney JR, Shingleton BJ, Samuelson TW. Canaloplasty: circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults: two-year interim clinical study results. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:814-824.
- <sup>265</sup> Grieshaber MC, Fraenkl S, Schoetzau A, Flammer J, Orgül S. Circumferential Viscocanalostomy and Suture Canal Distension (Canaloplasty) for Whites With Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2010 Jun 23. [Epub ahead of print]

- <sup>266</sup> Grieshaber MC, Pienaar A, Olivier J, Stegmann R. Comparing two tensioning suture sizes for 360 degrees viscocanalostomy (canaloplasty): a randomised controlled trial. *Eye* 2010;24:1220-1226.
- <sup>267</sup> Grieshaber MC. Ab externo Schlemm's canal surgery: viscocanalostomy and canaloplasty. *Dev Ophthalmol*. 2012;50:109-24.
- <sup>268</sup> Melamed S, Ben Simon GJ, Goldenfeld M, Simon G. Efficacy and Safety of Gold Micro Shunt Implantation to the Supraciliary Space in Patients With Glaucoma: A Pilot Study. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(3):264-269.
- <sup>269</sup> Figus M, Lazzeri S, Fogagnolo P, Iester M, Martinelli P, Nardi M. Supraciliary shunt in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2011 Nov ;95(11):1537-41. Epub 2011 Aug 26
- <sup>270</sup> Hueber A, Roters S, Jordan JF, Konen W. Retrospective analysis of the success and safety of Gold Micro Shunt Implantation in glaucoma. *BMC Ophthalmology* 2013, 13:35.
- <sup>271</sup> Agnifili L, Costagliola C, Figus M, Iezzi G, Piattelli A, Carpineto P, Mastropasqua R, Nardi M, Mastropasqua L. Histological findings of failed gold micro shunts in primary open-angle glaucoma Graefes *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Jan;250(1):143-9.
- <sup>272</sup> Spiegel D, Kobuch K. Trabecular meshwork bypass tube shunt: initial case series. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1228-1231
- <sup>273</sup> Dietlein TS, Jordan JF, Schild A, Konen W, Jünemann A, Lücke C, Krieglstein GK. Combined cataract-glaucoma surgery using the intracanalicular Eyepass glaucoma implant: first clinical results of a prospective pilot study. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:247-252.
- <sup>274</sup> Dietlein TS, Jordan J, Lueke C, Krieglstein GK. Modern concepts in antiglaucomatous implant surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1653-1664.
- <sup>275</sup> Minckler DS, Baerveldt G, Alfaro MR, Francis BA. Clinical results with the Trabectome for treatment of open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112:962-967.
- <sup>276</sup> Francis BA, Minckler D, Dustin L, Kawji S, Yeh J, Sit A, Mosaed S, Johnstone M; Trabectome Study Group. Combined cataract extraction and trabeculotomy by internal approach for coexisting cataract and open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1096-1103.
- <sup>277</sup> Minckler D, Mosaed S, Dustin L, Francis B. Trabectome (trabeculectomy-internal approach): additional experience and extended follow-up. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:149-159.
- <sup>278</sup> Wang Q, Harasymowycz P. Goniopuncture in the Treatment of Short-term Post-Trabectome Intraocular Pressure Elevation: A Retrospective Case Series Study *J Glaucoma*. 2012 Jul 23.
- <sup>279</sup> Jea SY, Francis BA, Vakili G, Filippopoulos T, Rhee DJ. Ab interno trabeculectomy versus trabeculectomy for open-angle glaucoma *Ophthalmology*. 2012 Jan;119(1):36-42.
- <sup>280</sup> Jea SY, Mosaed S, Vold SD, Rhee DJ. Effect of a failed trabectome on subsequent trabeculectomy *J Glaucoma*. 2012 Feb;21(2):71-5
- <sup>281</sup> Ting JL, Damji KF, Stiles MC; Trabectome Study Group. Ab interno trabeculectomy: outcomes in exfoliation versus primary open-angle glaucoma *J Cataract Refract Surg*. 2012 Feb;38(2):315-23
- <sup>282</sup> Spiegel D, Wetzel W, Haffner DS, Hill RA. Initial clinical experience with the trabecular micro-bypass stent in patients with glaucoma. *Adv Ther* 2007;24:161-170.
- <sup>283</sup> Spiegel D, García-Feijó J, García-Sánchez J, Lamielle H. Coexistent primary open-angle glaucoma and cataract: preliminary analysis of treatment by cataract surgery and the iStent trabecular micro-bypass stent. *Adv Ther* 2008;25(5):453-464.
- <sup>284</sup> Spiegel D, Wetzel W, Neuhaus T, Stürmer J, Hoeh H, Garcia-Feijoo J, Martinez-De-La-Casa JM, Garcia-Sanchez J. Coexistent primary open-angle glaucoma and

cataract: interim analysis of a trabecular micro-bypass stent and concurrent cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(3):393-399.

<sup>285</sup> Fea AM. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:407-412.

<sup>286</sup> Arriola-Villalobos P, Martinez-de-la-Casa JM, Diaz-Valle D, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J, García Feijóo J. Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: a long term study. *Br J Ophthalmol* 2012;96:645-649

<sup>287</sup> Arriola-Villalobos P, Martinez-de-la-Casa JM, Diaz-Valle D, García Vidal SE, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J, García Feijóo J. Mid-term evaluation of the new Glaukos iStent with phacoemulsification in coexistent open-angle glaucoma or hypertension and cataract. *Br J Ophthalmol* 2013. Oct;97(10):1250-5.

<sup>288</sup> Fernández-Barrientos Y, García-Feijóo J, Martínez-de-la-Casa JM, Pablo LE, Fernández-Pérez C, García Sánchez J. Fluorophotometric study of the effect of the glaukos trabecular microbypass stent on aqueous humor dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3327-3332.

<sup>289</sup> Bahler CK, Smedley GT, Zhou J, Johnson DH. Trabecular bypass stents decrease intraocular pressure in cultured human anterior segments. *Am J Ophthalmol* 2004;138:988-994.

<sup>290</sup> Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE; US iStent Study Group. Randomized Evaluation of the Trabecular Micro-Bypass Stent with Phacoemulsification in Patients with Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology*. 2010 Sep 8.

<sup>291</sup> Ichhpujani P, Katz LJ, Gille R, Affel E. Imaging Modalities for Localization of an iStent®. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41:660-663.

<sup>292</sup> Zhou J, Smedley GT. A trabecular bypass flow hypothesis. *J Glaucoma* 2005;14:74-83.

<sup>293</sup> [www.ivantisinc.com](http://www.ivantisinc.com)

<sup>294</sup> Gulati V, Fan S, Hays CL, Samuelson TW, Ahmed II, Toris CB. A Novel 8 mm Schlemm's Canal Scaffold Reduces Outflow Resistance in a Human Anterior Segment Perfusion Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan 31

<sup>295</sup> Camras LJ, Yuan F, Fan S, Samuelson TW, Ahmed IK, Schieber AT, Toris CB. A novel Schlemm's Canal scaffold increases outflow facility in a human anterior segment perfusion model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Sep 12;53(10):6115-21

<sup>296</sup> Helmut Hoeh, MD, FEBO, Iqbal Ike K. Ahmed, MD, Swaantje Grisanti, MD, Salvatore Grisanti, MD, Gunther Grabner, MD, Quang H. Nguyen, MD, Magda Rau, MD, Sonia Yoo, MD, Tsontcho Ianchulev, MD, MPH. Early postoperative safety and surgical outcomes after implantation of a suprachoroidal micro-stent for the treatment of open-angle glaucoma concomitant with cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* - vol 39, March 2013

<sup>297</sup> Tan JCH, Peters DM, Kaufman PL. Recent developments in understanding the pathophysiology of elevated intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:168-174.

<sup>298</sup> Francis BA, Singh K, Lin SC, Hodapp E, Jampel HD, Samples JR, Smith SD. Novel glaucoma procedures: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2011;118:1466-80

<sup>299</sup> Dunker S, Schmucker A, Maier H; Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study Group. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther* 2007;24:376-386.

- 
- <sup>300</sup> Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, Webers CA. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology* 2005;112:953-961
- <sup>301</sup> Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004; 23:490–496
- <sup>302</sup> Baudouin C. Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of antiglaucomatous drugs? *Int J Clin Pharmacol Res* 1996;16:29–41.
- <sup>303</sup> Lee PP, Walt JG, Doyle JJ, et al. A Multicenter, Retrospective Pilot Study of Resource Use and Costs Associated With Severity of Disease in Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(1):12-19.
- <sup>304</sup> Rosenquist R, Epstein D, Melamed S, et al. Outflow resistance of enucleated human eyes at two different perfusion pressures and different extents of trabeculotomy. *Curr Eye Res* 1989; 8:1233–1240.
- <sup>305</sup> EGS. Terminology and guidelines for glaucoma (3rd edition). DOGMA 2009. Pag. 117-169.
- <sup>306</sup> Stein JD, Challa P. Mechanisms of action and efficacy of argon laser trabeculoplasty and selective laser trabeculoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:140-145.